

Année 1933

N°

448

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

EIFERMANN DAVID

Né à Viniatynce (Pologne) le 25 Sept. 1908.

Etude historique d'un médicament ocytocique: la quinine

Président: Laignel-Lavastine, Professeur

Année 1933

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

EIFERMANN DAVID

Né à Viniatynce (Pologne) le 25 Sept. 1908.

**Etude historique
d'un médicament ocytocique: la quinine**

Président : Laignel-Lavastine, Professeur

LE DOYEN. . . BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	MARION
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET
	CARNOT
Clinique médicale	BEZANCON
	ACHARD
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Cliniques des maladies du système nerveux ...	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	LENORMANT
Clinique chirurgicale	CUNÉO
	GRÉGOIRE
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
	MAUCLAIRE
Professeurs sans chaire	MULON
	VERNE

II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE .Neurologie⁶ Psychiatrie
 AUBERTINPathologie médicale
 BÉNARD Henri..Pathologie médicale
 BRÔCQPathologie chirurgicale
 BRULÉPathologie médicale
 BUSQUETPharmacologie
 CADENATPathologie chirurgicale
 CATHALAPathologie médicale
 CHABROLPathologie médicale
 CHAILLEY-BERTPhysiologie
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale
 DOGNONPhysique
 DONZELOTPathologie médicale
 ÉCALLEObstétrique
 FEYUrologie
 GASTINELBactériologie
 GATELLIER ...Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
 GIROUDHistologie
 HALPHENOto-rhino-laryngologie
 HARVIERPathologie médicale
 HAZARDPharmacologie
 HUGUENINAnatomie pathologique
 HUTINELPathologie médicale
 JOANNONHygiène

MM.

LABBÉ (Henri) ..Chimie biologique
 LAROCHE (Guy)Pathologie médicale
 LEVEUFPathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI .Neuro-psychiatrie
 LIANPathologie médicale
 MONDORPathologie chirurgicale
 MOREAUPathologie médicale
 MOULONGUET .Pathologie chirurgicale
 MOUREPathologie chirurgicale
 OBERLINGAnatomie pathologique
 OLIVIERAnatomie
 PIÉDELIÈVRE ..Médecine légale
 PORTESObstétrique
 QUÉNUPathologie chirurgicale
 RICHTPhysiologie
 SANNIÉChimie biologique
 SÉZARYDermatologie et syphili-
 graphie
 TROISIERPathologie expérimen-
 tale et comparée
 VALLERY - RADOT
 (Pasteur)Pathologie médicale
 VAUDESCALObstétrique
 VELTEROphtalmologie
 VIGNESObstétrique

III. — AGRÈGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUXObstétrique
 LEROUXAnatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIREParasitologie
 RETTERERHistologie
 ZIMMERNPhysique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMIClinique médicale
 CHIRAYClinique médicale
 DUVOIRClinique médicale
 BASSETClinique chirurgicale
 CHEVASSUClinique chirurgicale
 HEITZ-BOYER ..Clinique chirurgicale

MM.
 MOCQUOTClinique chirurgicale
 PROUSTClinique chirurgicale
 SCHWARTZClinique chirurgicale
 LE LORIERClinique obstétricale
 LÉVY-SOLAL ...Clinique obstétricale
 METZGERClinique obstétricale
 GUÉNIOTClinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

FREY Stomatologie
 CHAILLEY-BERT, agrégé .. Éducation physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 WEIL-HALLÉ Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

dont la bonté pour moi fut inépuisable et qui, vaincu prématurément par la mort, ne peut assister aujourd'hui à la réalisation de la plus ardente et plus pure de ses illusions.

A MA MERE ADOREE

qui a supporté en silence tous les sacrifices que mes études lui ont coûtés. Je lui dédie ce modeste ouvrage avec tout mon respect et amour filial.

A MES FRERES

A MA SŒUR

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

*Professeur de l'Histoire de la Médecine et de Chirurgie
Médecin des Hôpitaux*

Officier de l'Instruction Publique

qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. VIGNES

Professeur agrégé d'Obstétrique

*Accoucheur de l'Hôpital de la Charité
Chevalier de la Légion d'Honneur*

qui nous a inspiré cette thèse et largement aidé. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude et reconnaissance.

Etude historique **d'un médicament ocytocique: la quinine**

Avant=propos

Il pourrait sembler à priori que l'étude d'un médicament est des plus simples. Puisque son administration permet une expérimentation sans cesse renouvelée, il est loisible à un bon observateur de se faire une opinion quant à ses effets sur les humains et, d'autre part, il est facile au pharmacodynamiste, en employant les doses voulues, de se faire une opinion quant à ses effets sur les espèces animales. Malgré la simplicité d'un tel programme, il est bien des médicaments, pour lesquels nos conclusions restent imprécises : du nombre est la quinine en ce qui concerne son emploi en pratique obstétricale. Nous savons mal quelle est son action sur l'utérus gravide, nous savons mal si elle peut provoquer un avortement ou nous aider à provoquer un accouchement prématuré, nous savons mal comment elle agit sur l'utérus parturiant, nous savons mal si, dans l'infection puerpérale où elle est parfois efficace, son action est chimiothérapique ou musculaire. Nous ne traiterons que tout à fait incidemment de cette dernière médication, ni de l'emploi de la quinine dans les diverses autres affections gynécologiques et nous essayerons seulement d'apporter une contribution modeste aux autres problèmes. Nous avons pensé y arriver par la méthode historique. L'histoire des faux-pas et des hésitations reflète, souvent, les faux-pas et les hésitations quotidiens du praticien ; l'histoire des idées médicales permet de préciser ce que sont nos idées actuelles, celles qui semblent bien établies et celles qui sont des hypothèses valables et celles qui sont des hypothèses hasardeuses. Nous nous excusons de ne pas avoir cité tous les auteurs et tous les ouvrages qui entrent dans notre sujet, étant donné le grand nombre de ces publications, et nous ne voulons pas plébisciter la question, mais seulement en indiquer l'évolution des idées depuis la première communication la concernant en 1845. Nous nous excusons également d'avoir rendu la lecture de notre travail si aride, n'ayant cherché d'autre lien entre les différents chapitres que celui de la chronologie. Enfin nous tenons à remercier de tout notre cœur notre cher Maître Monsieur le Professeur agrégé H. Vignes, qui nous a inspiré ce sujet et, a bien voulu nous guider et aider dans notre travail.

Introduction

Un mot d'abord pour résumer la façon, dont on comprend actuellement l'action de la quinine sur la fibre musculaire. Comme pour la plupart des médicaments, cette action varie avec la dose.

Doses faibles. 1. Une solution faible d'un sel de quinine appliquée directement sur un muscle strié détermine sa contraction.

2. Quand une solution faible de quinine est portée au muscle par l'intermédiaire de la circulation, la contractilité se trouve augmentée (fibres lisses diverses et en particulier tunique musculaire de l'intestin).

3. Une faible dose de quinine se comporte comme un tonocardiaque. Sous son influence, l'énergie et l'amplitude des contractions cardiaques s'accroissent, le pouls augmente de fréquence.

4. Sur les vaisseaux sanguins, les faibles doses de quinine déterminent une vasoconstriction périphérique qui, associée à l'action tonocardiaque, entraîne une élévation de la tension sanguine plus ou moins durable.

5. Sur l'utérus gravide ou non gravide, la quinine à ce taux renforce à la fois le tonus et l'amplitude des contractions.

En résumé la quinine apparaît, à faible dose, comme un tonique musculaire tant du muscle strié que du muscle lisse.

Doses fortes. 1. Une solution forte des sels quiniques appliquée sur un muscle détermine toujours sa contraction, mais en même temps détruit sa contractilité. Si on procède à l'excitation électrique, le muscle n'y répond plus; bien plus on constate un léger allongement. De même si on touche un cœur de grenouille avec une solution neutre de sel quinique, le myocarde ne se contractera plus: le cœur s'arrête. Le sel de quinine exerce, d'ailleurs, une action désorganisant sur le protoplasma musculaire, action qui est bien illustrée par l'étude des accidents consécutifs aux injections intramusculaire: abcès, sphacèle et névrite.

2° Quand la quinine à forte dose est portée au muscle par l'intermédiaire de la circulation, on n'assiste pas à ces effets maximaux; mais on observe une diminution et un ralentissement de la contractilité musculaire; la contractilité des fibres lisses est presque complètement suspendue.

3° A doses fortes, elle a, également, un effet dépresseur sur le myocarde; elle en modère toutes les fonctions: excitabilité, con-

tractilité, conductibilité. Les contractions cardiaques diminuent de nombre comme d'énergie. Cependant pour interpréter ces phénomènes, il faut tenir compte qu'ils dépendent, tout à la fois, d'une action sur le muscle cardiaque et d'une action dépressive sur le nerf moteur de l'organe. L'alcaloïde tend à paralyser le centre bulbaire du pneumogastrique; mais, aussi, il atteint l'excitabilité du nœud de Tawara et de ses connexions supérieures et inférieures. A doses massives, l'arrêt du cœur est instantané en diastole.

4° D'analogues phénomènes s'observent sur les vaisseaux par action de sel de quinine tant sur les fibres vasculaires eux-mêmes, que sur les nerfs vasculaires et les centres vasomoteurs. Il se produit une vasodilatation qui, joint à l'affaiblissement des contractions cardiaques, entraîne une hypotension plus ou moins marquée.

5° A doses élevées, il n'y a plus d'action excito-motrice sur l'utérus. Quelques expériences en font foi. Nelson et Thomas, travaillant sur l'utérus isolé et in situ des chiennes et cobayes, constatèrent, que la quinine provoquait un renforcement et une accélération des contractions à un dosage de un pour cent mille, cette action s'exerçant aussi bien sur l'utérus gravidé que sur l'utérus non gravidé. Des concentrations plus fortes, au contraire, affaiblissaient les contractions. De même, Stake observe sur l'utérus isolé d'un cobaye un renforcement des contractions et, parfois, une augmentation de la tonicité avec des doses faibles de quinine, tandis que des concentrations plus fortes avaient comme conséquence un arrêt et, quelquefois même, une absence complète de la réponse à l'excitabilité par l'adrénaline et le chlorure de barium. Schübel montra, également, que ce sont seulement les doses faibles qui ont une action excitatrice sur l'utérus.

En résumé, la quinine apparaît à fortes doses comme un dépresseur de la fibre musculaire.

Nous voulons préciser que, par fortes doses thérapeutiques humaines, nous pensons à des quantités de un à trois grammes de quinine, tandis que des fortes doses expérimentales sur les animaux sont incomparablement plus élevées par rapport au poids de l'animal.

Il est une autre action de la quinine qu'il nous faut exposer maintenant; c'est son action sur le sympathique. Dans un très grand nombre des cas, on doit considérer la quinine comme étant un inhibiteur des effets du sympathique. Et ceci a une importance considérable, si comme d'aucuns le pensent, de très nombreux cas de contracture utérine relèvent de l'hypersympathicotonie.

ETUDE HISTORIQUE DE L'ACTION DE LA QUININE SUR LA FEMME ENCEINTE OU EN TRAVAIL

Dès que le quinquina fut connu en Europe, il y jouit d'une vogue extraordinaire. On sait ce que fut son emploi dans les états fébriles et contre toute une série d'affections que nous pouvons interpréter maintenant relevant d'un trouble neuro-végétatif. Dans ces conditions il n'est pas étonnant qu'au grand Siècle on l'ait utilisé chez les femmes enceintes et *Mauriceau* (Observations sur la grossesse et l'accouchement 1695) expose qu'il a toujours donné du quinquina aux femmes enceintes atteintes de fièvre; or il ne fait mention d'aucun inconvénient. Et il n'en est pas fait mention d'avantage au cours du XVIII^e et au début du XIX^e siècle.

Seulement, en 1820, *Caventou* et *Pelletier* (Ann. de chimie et physique 1820 T. 15 p. 289) réussirent d'isoler la quinine et tout de suite après commencèrent les publications sur l'action de ce médicament en général et sur la femme en gestation et en travail en particulier.

C'est *Rayer* qui, en 1844, attira, le premier, l'attention sur l'action abortive de la quinine. Malheureusement il m'a été impossible de trouver des détails sur les publications de cet auteur sur ce sujet; je le cite donc seulement l'ayant trouvé mentionné chez d'autres auteurs.

Petitjean, praticien de Seurre (Côte d'Or) émut l'opinion médicale en 1845 par un article, écrit par un auteur inconnu et qui résume ses idées dans la revue médicale française et étrangère 1845 T. III p. 245. Dans les contrées marécageuses ou exerçait *Petitjean*, il avait vu le sulfate de quinine déterminer l'avortement fréquemment dans des cas où il l'avait prescrit contre la fièvre intermittente (même à des doses répétées de un gramme seulement) et fait important il signale aussi l'action ocytotique de ce médicament. En conséquence de ces idées il ne traitait pas les femmes enceintes atteintes de malaria et remarquait qu'elles guérissaient sans traitement, la grossesse se poursuivant normalement et l'accouchement se terminant après heureusement. L'auteur de l'article critique cette opinion et précise que l'action

tonique et emmenagogue de la quinine ne produisant que dans quelques cas rares des métroragies ne suffisaient pas pour expliquer l'action abortive. Il remarque d'autre part que si l'on peut abandonner la fièvre à elle même sans inconvénient et si elle cède en quelques jours, comme le prétend Petitjean, il faut qu'elle ne soit pas de caractère bien grave. Il est d'autre part singulier, que dans ce cas le remède produise un accident grave, que la maladie abandonnée à elle même est impuissante de déterminer. Malgré toutes ces objections fort judicieuses l'auteur conclut: «Toutefois cela n'ôte rien à l'importance du fait observé» ce qui montre bien quel était l'état d'esprit en ce moment après les publications de Petitjean.

Thezet D. M. (Le sulfate de quinine n'a aucun inconvénient chez les femmes dans l'état de grossesse. Bulletin général de thérapeutique etc. Paris 1846 page 459) réfute la thèse de Petitjean et déclare: depuis 1813 jusqu'en 1845 j'ai habité 2 localités, Bellegarde (Gard) et Paulet (Bouche du Rhône) où les fièvres intermittentes sont endémiques. J'avais occasion de traiter tous les ans un grand nombre de femmes enceintes. Bien loin de m'abstenir de l'emploi du quina ou du sulfate de quinine chez ces dernières, leur état de grossesse était pour moi un motif de plus pour administrer le médicament (0,50-0,75 gr. par jour) le plus tôt possible, regardant le frisson et surtout les vomissements, qui se manifestaient, bien souvent au début de l'accès, comme une cause bien plus capable de déterminer l'avortement. Durant toute ma pratique, malgré les cas nombreux qui se sont présentés, je n'ai jamais eu à me repentir de l'administration de sulfate de quinine: aucun cas d'avortement n'a eu lieu. Ceci doit, sans doute, corroborer l'observation du médecin espagnol M. Alamo et rassurer tous les praticiens sur l'emploi de ce médicament chez les femmes enceintes, quoiqu'en dise le médecin Petitjean, de Seurre (Côte d'Or).

Aran (Sur un cas d'avortement par le sulfate de quinine. Union Médicale 1853 p. 43) rapporte un cas d'avortement qu'il attribue à la quinine; il s'agissait d'une femme enceinte de sept mois, atteinte d'accès paludéens.

En 1853 *Briquet* s'élève contre les faits avancés par Petitjean. Dans son Traité thérapeutique du quinquina il lui oppose les observations de Thézet du Gard, de Delmas de Montpellier, de l'espagnol Alamo, médecins habitant eux aussi des lieux où sévit la fièvre intermittente et obligés par conséquent de prescrire la quinine, et qui se prononcent tous contre la croyance de son action abortive.

Cochran (L'influence de la quinine sur l'utérus gravide et non gravide *Charleston M. I. Rev.* 1854 p. 460-468), propose, le premier, d'employer la quinine comme ébolique dans une séance de la Société de la Médecine de Knighstown. Il rapporta un cas d'inertie complète de l'utérus traité par une seule dose de quinine de 0 gr. 50; des douleurs régulières se manifestèrent et l'accouchement se fit normalement. *Cochran* remarquait que la quinine hâta l'apparition des règles, qui se font aussi plus abondantes. Il a observé également leur apparition quand elles étaient supprimées à cause d'un refroidissement. Il déconseillait donc la quinine aux femmes nerveuses et faibles, avec tendance aux avortements.

Warren (*Bulletin gén. de Thérapeutique*, 1862 p. 180). Cependant en Amérique spécialement, on ne doute pas des propriétés abortives de la quinine. *Warren* la regarde comme le plus sûr moyen de provoquer l'avortement ou l'accouchement prématuré.

Easley (La quinine dans la parturition. *Virginia Medical Monthly*, Juillet 1866. Résumé in *Annales de Gynécologie* 1876, T. VI, p. 234.) ne reconnaît pas l'action abortive, mais affirme que la quinine stimule les contractions utérines lorsqu'elles ont déjà commencé à se produire et qu'elles sont devenues inefficaces. Administrée dans ce but, elle doit être préférée à l'ergot de seigle et peut être donnée à toutes les périodes du travail.

Monteverdi (*Dimostrazione di una nuova virtù medicamentosa della china etc.* Crémone 1870. Analyse dans la *Gazette médicale de Paris*, 1872 p. 90.) fit apparaître en 1870 un travail très important relatif à l'influence de la quinine sur l'utérus gravide. Il considère le sulfate de quinine comme un excitant spécial des contractions de la matrice et le proclame même supérieur à l'ergot de seigle. Il cite dix-sept cas où il aurait observé l'avortement ou l'accouchement prématuré à la suite de l'emploi du sel de quinine, tandis que chez vingt-quatre femmes, il put enrayer rapidement ce qu'il appelle inertie utérine par le même moyen. D'après *Monteverdi*, l'action de la quinine se manifeste une demi-heure après l'ingestion et dure pendant deux heures. Elle est sans danger pour la mère et l'enfant. Les contractions utérines sont intermittentes comme celles qui se produisent physiologiquement. La dose moyenne est de un gr., à prendre trois ou quatre fois dans l'espace de deux heures.

« Jamais je n'ai vu ni entendu dire, dit *Delieux de Savignac* (*Bulletin de thérapeutique* 1871. *Dict. encycl. de sciences méd.* Paris 1874.) dans les pays à fièvre que j'ai habités ou visités que le sulfate de quinine fût coupable d'une action abortive. C'est la malaria qui est cause de l'avortement et non le médicament ;

encore faudrait-il établir que l'avortement est plus fréquent dans les pays paludéens qu'ailleurs. »

Sees (Amer. Journ. of med. Science, Vol. 64, 1872, p. 437) rapporte le cas d'une mulâtresse enceinte de cinq mois qui prit, pour se débarrasser du produit de la conception, cinq grains de sulfate de quinine (2 gr. 75). Elle tomba gravement malade, mais guérit et mit au monde, quatre mois après, un enfant bien portant à terme. Se fondant sur cette observation, il refuse toute action abortive à la quinine.

Pollak (Sur la question de l'action ecbolique de la quinine. Wien. Mediz. Presse 1872, N° 31.) admet l'action abortive du sulfate de quinine, mais seulement pendant les premiers mois.

Bazin, praticien du Gâtinais, pays éminemment palustre à cette époque, rapporte (Gazette des Hôpitaux, 1873, p. 666), sous le titre : Le sulf. de quinine est-il doué de propriétés abortives ? seize observations dans lesquelles la quinine fut donnée à des femmes enceintes à toutes les périodes de la gestation, pour des fièvres intermittentes ou autres pyrexies, et où l'accouchement ne fut nullement avancé par le fait de cette médication.

Des expériences intéressantes de *P. Magnin* (Action de la quinine sur les fibres musculaires lisses. Thèse de Montpellier, 1873.) sur des lapines pleines montrèrent l'efficacité du sulfate de quinine, pour provoquer les contractions des fibres lisses de l'utérus. Il a démontré encore que plus l'accouchement était proche, plus le sel agissait efficacement, l'utérus étant mieux préparé à subir son influence excitante. On devra, donc, manier la quinine avec une extrême prudence.

Rancillia (Action abortive du sulfate de quinine. *Union médicale* 1873, t. 15 p. 300.) serait parvenu sur des chiennes à terminer une parturition laborieuse par l'emploi du sulfate de quinine ; partant de ces faits, il soutient les idées de Monteverdi et de Duboué sur l'action abortive de la quinine.

Sislach (de Bône). (De l'action du sulf. de quinine sur l'avortement et les epistaxis utérines.) (Gazette médicale de Paris 1874, p. 584.) attribue la rareté des avortements observés dans sa nombreuse clientèle à l'habitude qu'il a d'administrer *larga manu* le sulfate de quinine dès les premières manifestations fébriles. Loin d'être un abortif, cet agent thérapeutique permet à la femme enceinte de voir arriver sa grossesse à terme ; par contre, les avortements surviennent chez des femmes qui, atteintes de fièvres intermittentes, se refusent à prendre le sulfate de quinine.

Cependant, ajoute ce médecin, il est juste de reconnaître que ce sel provoque des épistaxis utérines.

Chiara (Du sulfate de quinine comme abortif et ocytocique. *Annali Universali di Medicina*, 1873. *Annales de Gynécologie*, 1874, t. II, p. 237.) s'appuyant sur quarante observations qui sont de véritables expériences (deux grammes de quinine, en deux fois, pendant deux jours, administrés à huit femmes, enceintes depuis huit mois, sans avoir eu aucun résultat), dénie à la quinine toute action abortive et ne lui accorde aucune confiance pour la provocation de l'accouchement artificiel. Toutes les fois que, dans le cours de la grossesse, le sulfate de quinine sera indiqué contre quelque maladie intercurrente, non seulement on devra l'administrer pour combattre la maladie, mais encore comme étant le meilleur prophylactique de l'avortement ou de l'accouchement lui-même. Il ne lui reconnaît non plus aucune action sur la contraction déjà existante.

Duboué (L'action du sulfate de quinine sur l'utérus. *Annales de Gyn.* Octobre 1874, t. II, p. 286.) en rappelant trois observations dans lesquelles le sulfate de quinine a heureusement combattu l'inertie utérine pendant l'accouchement, voit dans ces faits une démonstration de l'action excito-motrice qu'exerce la quinine sur les fibres musculaires de l'utérus, et se demande, à ce propos, si la quinine ne pourrait pas être essayée pour provoquer l'accouchement prématuré. La quinine agirait en excitant les nerfs utérins. Seulement, en cas de malaria, l'auteur recommande la quinine ; celle-ci n'agirait pas alors néfastement sur l'utérus. Il se croit autorisé à affirmer que des doses quotidiennes de 0 gr. 60 à 1 gr. ne provoquent dans l'immense majorité des cas ni fausse couche ni accouchement prématuré « quand la fièvre est légère » ; « si la fièvre est grave, ajoute-t-il, il n'en est plus de même, mais il faut quand même instituer le traitement quininique et sauver d'abord la mère. » *Bouqué* partage l'opinion de *Duboué* (*Union médicale*, 1871).

Burdet (De l'action du sulfate de quinine sur l'utérus sain, malade ou gravide. *Annales de Gynécologie*, 1874, t. I, p. 437 et t. II, p. 30 et 106 et 1878 et 1897 *Annales de Gynécologie*.) s'est élevé avec le plus d'autorité contre l'action abortive prétendue de la quinine. Il n'a pas observé l'avortement en administrant le sulfate de quinine à des gestantes atteintes de malaria. Il ne croit donc pas à son action abortive ; au contraire il la donne pour combattre l'avortement. Mais il n'y a rien d'extraordinaire, dit-il, à ce que dans de nombreux cas où, à la suite d'un travail prolongé, la femme étant épuisée et l'utérus tombé dans une sorte d'inertie, la quinine donnée à ce moment puisse non seulement

relever l'organisme de l'atonie dans laquelle il se trouve, mais surtout à ce que l'organe utérin, excité lui-même comme les autres organes, puisse continuer sa mission d'expulsion. Mais il a exprimé des craintes pour les nourrissons, puisque dans 10 cas sur 119 observations, il attribue la mort des enfants au lait quininisé de leur mère.

Plantard (Thèse de Paris 1875. De l'emploi du sulfate de quinine dans la grossesse) est d'avis que le sulfate de quinine, pas plus que le seigle ergoté, ne crée pas de contractions là où elles n'existent pas ; mais vient un état pathologique, celui de la fièvre intermittente par exemple, et il fera apparaître des contractions qui existaient à l'état latent, il réveillera des contractions endormies et l'accouchement avant terme ou l'avortement aura lieu. Il importe donc de l'administrer avec une certaine timidité et d'y associer un correctif (lavement laudanisé, extrait thébaïque, chlorhydrate de morphine, sulfate neutre d'atropine, etc.).

Schröder (Traité d'accouchements, (trad. française), 1875.) considère comme très douteuse l'action abortive de la quinine, mais son influence ocytocique semble réelle pendant le travail.

Chirone (Lo sperimentale 1875) pense que, si la quinine agit sur les fibres musculaires lisses, elle n'est pas abortive, puisque souvent elle n'agit pas du tout sur l'animal en expérience et que si l'on donne des doses très fortes, les animaux meurent mais n'avortent pas. Mais plus l'utérus se développe, plus l'action de la quinine croît sur cet organe.

Dupuy et Laborde publiaient dans la « *Tribune Médicale* » de 1878 un travail dans lequel ils se ralliaient à l'opinion émise par *Chirone* mais, en raison du petit nombre de leurs expériences, ils ne se croyaient pas en droit d'en tirer une conclusion définitive.

Avec *John Lewis* (La quinine est-elle un ocytocique ? Virginia M. Month. Richmond 1878 p. 768-778) nous arrivons à une notion extrêmement importante, car elle se rapproche de faits bien connus aujourd'hui où la quinine rend de grands services dans les anomalies de la contraction et dans le travail prolongé. *Lewis* administre de fortes doses de sulfate de quinine dans tous les cas où il y a rigidité du col utérin et il attend, alors, avec beaucoup de confiance, le ramollissement du col et les contractions régulières. Par contre, il n'admet pas l'action ocytocique dans les cas d'inertie utérine vraie et ceci, encore, est proche des observations faites actuellement.

Porak (Annales de Gynécologie. 1878) a soutenu que la quinine, donnée aux parturientes, causait l'issue précoce du méconium

du fœtus par excitation péristaltique de l'intestin, concomitante à celle des contractions utérines. Il accusait, aussi, la quinine de causer l'ictère des nouveau-nés dans 84,6 % des cas ; ceux-ci naissent d'ailleurs souvent en état asphyxique. En outre, les conditions de nutrition sont plus mauvaises chez eux, ainsi que leur poids n'augmente pas dans la première semaine respectivement dans les premiers dix jours, et une faible partie des enfants après traitement peut même atteindre le poids initial. La quinine donnée aux femmes en travail a donc une influence nocive sur les enfants.

Benson (La quinine en tant qu'ecbolique, Praticien, décembre 1879), professe que, dans les régions impaludées, il faut être conscient du danger que l'on court en donnant des doses fortes de quinine à des femmes enceintes. Dans deux cas, l'accouchement est arrivé après des doses relativement petites, malgré qu'on n'avait pas administré dans un cas plus d'un gramme de quinine.

Ackermann (Sur les maladies spéciales aux ouvrières, employées dans les fabriques de sulfate de quinine. Thèse de Paris, 1880) rapporte d'après le Docteur Delthil, de Nogent, que le sulfate de quinine ne paraît pas influencer beaucoup les fonctions génitales de la femme. A Nogent, une vingtaine de femmes étaient employées au pesage et à la mise en flacon de la quinine ; en général, elles n'avaient aucun trouble fonctionnel dans la sphère génitale. *Bergeron* et *Proust* citent le cas d'une femme qui fut forcée d'abandonner l'usine de Nogent à cause d'un eczéma quinique très intense ; en ce moment, elle était enceinte. Elle guérit de son eczéma et son accouchement se fit à terme.

Runge (Sur l'influence du sulf. de quinine sur l'organisme fœtal. Berlin. Klin. Wochens. 1880, p. 333.) s'élève contre les accusations d'une action dangereuse de la quinine pour le fœtus. Tout en admettant sur un nombre important de nouveau-nés, dont la naissance avait été provoquée par des injections de solution de quinine, une sortie intempestive du méconium, il s'efforça d'établir qu'il ne fallait pas attribuer à cet agent ni l'ictère ni d'autres troubles. Toutefois, il ne conseille pas l'usage systématique de la quinine en dehors des accouchements longs et, encore, après examen très soigneux de la parturiente. Et il attribuait à la période d'expulsion traînante, qui avait nécessité l'emploi d'un ocytocique, l'état d'asphyxie ou de semi-asphyxie du fœtus, plus qu'à l'action de la quinine ou l'aspiration de son méconium par le fœtus. Une autre preuve qu'il n'y a pas d'asphyxie chez le fœtus par ingestion de quinine c'est la persistance normale des battements cardiaques du fœtus. Il affirme, d'après ses

propres expériences, que, même administrée à la dose de trois grammes, la quinine ne passe pas dans le lait de la mère.

Campbell (The value of quinine in gynecology and Obstetrics Practice. *American Journal of Obst.* 1880, p. 900.) ne croit pas que la quinine augmente la force et la fréquence des contractions utérines. Il estime, au contraire, que la quinine est un agent anti-abortif et il la prescrit chez les femmes dans le cas de menace d'avortement, dans le cas où la femme en travail est en puissance de malaria, dans le cas d'éclampsie et pour prévenir les accidents puerpéraux. Il signale les avantages de la quinine à haute dose dans le travail retardé.

L'auteur fait remarquer que les avortements surviennent dans les régions paludéennes du Sud, et qu'on doit les attribuer non pas à la quinine, mais au manque de ce médicament.

Pasquali et les médecins des hôpitaux de Rome confirment les vues de Campbell et leur opinion est fondée sur leur expérience de chaque jour : pour eux, c'est la pyrexie qui amènerait l'avortement.

Haussmann (Sur la production des douleurs par la quinine chez des femmes gravides. *Berl. Klinis. Woch.*, 1882, p. 562.) pense que le sulfate de quinine peut agir comme médicament ecbolique chez les femmes frêles, nerveuses ou délicates. Les auteurs qui nient cette action ont eu probablement à faire à des femmes robustes. Il cite les expériences de *Wood* lequel administra vingt grammes de quinine en injection hypodermique à deux chattes pleines ; l'une d'elles n'éprouva absolument rien, l'autre succomba sans avoir avorté.

Bonfils (Paludisme et puerpéralité. Thèse de Paris 1885.) relate que, contrairement à l'opinion des auteurs affirmant l'action abortive de la quinine, *Brochin*, *Sistach* de Bône, *Filiette* de Boulogne, *Fussus*, *Emile Taillard* de Maiche, *Scure* de Saint-Germain, *Ménard* de Pézenas, *Charles Vicoli* de Costa di Roviga rapportèrent un total de treize observations dans lesquelles l'alcaloïde donné à diverses époques de la gestation pour des affections fébriles variées (autres que le paludisme), n'empêcha nullement ces grossesses de suivre leur cours normal.

Dans trois cas observés par *Bonfils* lui-même, dans le service de *M. Pinard*, le sulfate de quinine fut impuissant à provoquer l'accouchement prématuré. L'intoxication palustre est, donc, seule responsable des accidents qu'on a imputés à tort au sulfate de quinine. Il est, donc, du devoir du praticien de donner le précieux fébrifuge aux femmes enceintes atteintes de paludisme. Dans sa statistique sur les interruptions de la grossesse chez les fem-

mes paludiques, *Bonfils* relate, sur 105 cas observés, 12 avortements, 61 accouchements prématurés et, seulement, 32 accouchements à terme.

Multan Andrews (On the Value of Quinine and some etc. Brit. med. Journ., 1885, Vol. I, p. 427.) a recommandé en 1885 la quinine comme médicament ocytocique, à partir de la dose de 0 gr. 12, qui provoque en 20 à 30 minutes de fortes contractions intermittentes correspondant aux contractions normales.

Tarnier et *Budin* dans leur *Traité de l'Art des Accouchements* (1886, t. II, p. 24) enseignent que, lorsqu'on administre du sulfate de quinine à une femme enceinte atteinte de fièvre intermittente, « on doit procéder avec ménagement surtout au début, de façon à essayer sa susceptibilité » ; des cas d'avortement s'étant produits, même à petites doses de 1 gr., à cause d'une sorte d'idiosyncrasie. Cette différence de réaction à la quinine est réelle. En effet, en 1873, *Tarnier* donna du sulfate de quinine à quatre femmes dont le bassin était rétréci et chez lesquelles il voulait provoquer l'accouchement prématuré. Voici le résumé de ces observations qui avaient été recueillies par *Pinard* : deux femmes prirent du sulfate de quinine à doses massives pendant deux jours (quatre grammes par jour), chacune des deux autres prit, pendant huit jours consécutifs, un gr. de quinine par jour. Or cette médication n'eut aucune influence sur la marche de la grossesse ni sur la vie des fœtus. Mais, quelque temps après ces premières expériences négatives, le Professeur *Tarnier* observant une femme enceinte atteinte de fièvre continue avec exacerbation journalière, pensa qu'il s'agissait d'une fièvre intermittente et il conseille le sulfate de quinine. Les premières doses du médicament restant inefficaces, une dose plus considérable (1 gr.) fut administrée. Celle-ci fut suivie d'avortement et l'expulsion de l'œuf amena la cessation des accidents fébriles. *Tarnier* et *Budin* admettent que les femmes enceintes atteintes de malaria ont une grande tolérance pour la quinine ; loin de provoquer l'avortement, elle l'empêche de se faire en supprimant la fièvre.

Mais ils ajoutent : « si on donne le sulfate de quinine à une femme chez laquelle on a cru à tort à une affection paludéenne, on peut avoir, suivant la susceptibilité de la malade, ou de simples contractions utérines, ou des contractions qui amènent l'avortement ».

Cordes, sous le titre « Un utéro-sédatif, un utéro-moteur ». (Annales de Gynécologie, 1888, t. XXIX, p. 265 à 284.) a, particulièrement, insisté sur l'action de la quinine (à la dose de deux grammes par jour) sur les *réentions placentaires post abortives* ; il oppose l'action de la quinine qui provoque une contraction

vraiment expulsive et celle de l'ergot qui, contractant l'utérus en masse, enferme à son intérieur le fragment que l'on voulait évacuer. Pour résumer, dit-il, je conclus que la séparation et l'entraction instrumentale complète et rapide des débris ovulaires demeurés dans l'utérus après l'avortement n'étant pas sans difficulté et présentant le danger du morcellement des fragments, la quinine, qui est un puissant utéro-moteur, me paraît préférable, dans la plupart des cas, à l'intervention instrumentale, parce qu'elle excite dans l'utérus de fortes contractions qui détachent des restes ovulaires et les expulsent en bloc ».

Et il ajoute : la quinine agit si merveilleusement que, depuis 1876 où j'ai commencé à l'employer comme echolique, je n'ai jamais eu l'occasion dans ma clientèle urbaine de faire le curage utérin pour enlever un fragment ovulaire.

La quinine combattrait, aussi, l'atonie utérine après le détachement du placenta.

A doses élevées, elle donne de puissantes contractions, c'est donc aussi un bon médicament ocytotique.

Scott (Chinin während der Geburt. *Centralb. f. Gyn.* 1888, XII, p. 250.) a administré la quinine avec succès à la période d'expulsion : les contractions devinrent plus régulières et plus efficaces ; les hémorragies post partum sont plus rares. En outre, ce traitement aurait une action préventive sur les infections puerpérales. *Scott* donne des doses de 0 gr. 30 et, tout de suite après le travail, 0 gr. 90 en une fois.

Bacelli que je cite d'après *Paci*, le premier en 1889, a préconisé l'injection intraveineuse dans le traitement de la malaria. Il employa le chlorhydrate dissous à chaud, dans la proportion de une pour dix parties de sérum physiologique.

Park (Action de la quinine sur l'utérus. *Glasgow med. jour.*, 1889.) a vu apparaître, chez une femme enceinte de cinq mois, des douleurs et, trois jours plus tard, une forte hémorragie, après une prise de un gr. de quinine. Un traitement bien conduit a réussi à arrêter la menace d'avortement.

De Micas (Contribution à l'étude de l'influence du sulfate de quinine sur l'utérus gravide. Thèse de Paris, 1889-1890.) déconseille le sulfate de quinine pendant la grossesse. Il conseille de se mettre en garde contre la possibilité d'un accouchement provoqué, ou d'un avortement, possibles dans certains cas, d'ailleurs très rares. Dans les conditions normales, la quinine est incapable, à elle seule, de réveiller les contractions utérines. Au moment du travail, on peut donner le sulfate de quinine à n'importe quelle

phase, « les contractions que provoque cet agent étant intermittentes et régulières, comme les contractions physiologiques. Quand l'accouchement est enrayé par l'inertie utérine, on retirera très souvent de bons effets de l'emploi du sulfate de quinine, à la dose de un gr., en deux ou trois doses, prises dans l'intervalle de une heure ou une heure et demie ». En cas de malaria, la quinine est formellement indiquée, elle n'agirait pas alors néfaste-ment sur l'utérus.

Bertrand (Action du sulfate de quinine sur l'utérus gravide. Annales de la Société de Médecine de Gand, Août 1890.) considère le sulfate de quinine comme n'ayant aucun effet sur l'utérus pendant toute la durée de la gestation et comme incapable de produire, à lui seul, soit l'avortement, soit l'accouchement prématuré. Il note, par ailleurs, l'heureuse action de la quinine dans ce qu'il appelle inertie utérine primitive, au moment du travail à terme ou du travail provoqué avant terme ; et même dans les cas d'inertie secondaire, les hémorragies tardives et les subinvolutions utérines. Ces doses vont de 1 gr. à 3 gr. et, dans les cas d'impossibilité de la prise *per os*, il ordonne des lavements ou des injections souscutanées.

Barker (Rev. des sciences méd. de Hayem, 1890) administre de préférence la quinine aux parturientes faibles et impuissantes. Elle agit, alors, en donnant plus de force et de fréquence aux contractions ; de plus, elle prévient l'éclampsie.

Atkinson (Amer. jour. of the Med. Scien., février 1896.) publie le résultat de ses expériences faites sur des animaux : quand il y a eu avortement, et le fait était rare, il se produisait toujours chez un sujet débilité et paraissait dépendre d'une idiosyncrasie.

D'après *Merz* (Quinine et grossesse. Bulletin médical de l'Algérie, 1890, p. III, et 164.) qui reprend, d'ailleurs, une opinion exprimée par *Pollak*, la quinine pourrait bien être un abortif, mais au sens propre du mot ; car elle ne provoquerait de contractions que pendant les trois premiers mois. Son action irait, ensuite, en s'atténuant avec l'évolution de la grossesse et elle n'aboutirait jamais à l'accouchement prématuré. Il tend à supposer que les avortements des malades atteintes de fièvre intermittente sont dus à la malaria et non à la quinine.

Auvard (Traité pratique d'accouchement 1890.) écrit que comme ocytocique on peut employer la quinine à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr., car elle amène souvent un réveil durable des contractions de l'utérus, alors qu'elles sont languissantes.

Maisse (Contribution à l'étude de l'inertie utérine et de son traitement par le sulfate de quinine. Thèse de Montpellier 1890-1891) arrive aux conclusions suivantes :

1°) on doit administrer la quinine aux femmes grosses toutes les fois que l'indication le comportera (inertie utérine avant dilatation complète du col et même dans les autres phases, si on ne veut pas ou on ne peut pas intervenir avec le forceps ou la main), en ayant soin cependant comme le veut *Tarnier* de commencer par des faibles doses pour tâter la susceptibilité du sujet à l'action du médicament ;

2°) la quinine paraît être emménagogue à doses élevées ;

3°) elle n'a pas d'action abortive, et doit être administrée dans tous les cas de femmes grosses atteintes de malarie ;

4°) la quinine est hémostatique et ocytocique à doses moyennes. Pour tirer le plus grand profit de cette dernière action, pendant le travail, *Maisse* conseille d'administrer 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 d'un coup, puis de donner une prise de 0 gr. 10 toutes les dix minutes, jusqu'à effet produit.

Lewin et Brenning (*Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel*. 1894 p. 244) rapportent des observations d'après lesquelles, des femmes occupées au remplissage de flacons avec de la quinine et respirant par conséquent la quinine avec la poussière, avortent souvent et perdent la faculté de mener leurs grossesses à terme.

Schwaab a apporté deux importantes contributions aux effets de la quinine (De l'action du sulfate de quinine comme agent accélérateur du travail de l'accouchement. *La Médecine Moderne*, 9 janvier 1897, p. 17. Et Le sulfate de quinine comme ocytocique, *L'obstétrique* 1899, p. 84). Il a recueilli des observations très probantes dans lesquelles le sulfate de quinine a très rapidement réveillé les contractions utérines éteintes, ou activé les contractions affaiblies. Pour lui, le sulfate de quinine est, dans nombre de cas, un excellent agent ocytocique. Son action souvent est rapide, mais il agit sur la fibre musculaire utérine seulement, si le travail est déclaré, si la contractilité de l'utérus est déjà mise en mouvement ; en d'autres termes, c'est un agent accélérateur du travail ; mais il ne saurait en aucune façon agir comme abortif. Le sulfate de quinine à l'inverse de l'ergot de seigle détermine des contractions toujours intermittentes, tout comme les contractions physiologiques. La quinine détermine bien une augmentation considérable du tonus, et les dessins en sont très caractéristiques. L'action de la quinine n'est pas cependant assez létalisante, pour être dangereuse pour le fœtus. La quinine n'offre donc aucun danger ni pour la mère ni pour l'enfant. La

quinine agit promptement (au bout de vingt à trente minutes) sur les contractions utérines, qui deviennent plus fortes, plus fréquentes et plus longues. Comme ocytocique, il faut la prescrire à la dose de 1 gr., en deux cachets de 0 gr. 50, pris à dix minutes d'intervalle. La quinine sera donc indiquée quand on constatera une insuffisance de contractions utérines soit pendant la période de dilatation, avant et surtout après la rupture des membranes (pour lutter contre l'infection de la mère et l'asphyxie du fœtus), soit même pendant la période d'expulsion, alors que les moyens habituels pour réveiller la contraction utérine ont échoué ou qu'on ne veuille pas d'emblée recourir aux forceps.

Seulement administrée pendant le détachement du placenta ou peu après, elle peut prédisposer aux hémorragies. Sans être très affirmatif, *Schwaab* conclut pendant la période de la délivrance et un peu après, à une légère tendance à l'hémorragie.

Dans un autre mémoire (De l'emploi du sulfate de quinine dans le traitement de l'avortement incomplet. *L'Obstétrique* 1897, p. 198.) *Schwaab* a relaté sept observations dans lesquelles la quinine a nettement réveillé la contraction utérine dans des utérus de deux, trois ou quatre mois. Le placenta a été expulsé suivant les cas, vingt-cinq minutes, une heure, une heure et demie, douze heures, quinze heures après l'administration de la quinine. Dans ces observations la rétention durait soit depuis quelques heures, soit depuis 24 heures, trois jours, et même quatre jours. Elle était ou non compliquée d'hémorragie. Le sulfate de quinine s'est montré à la fois efficace et non dangereux. Il faut le prescrire à la dose de 1 gr. en deux prises, contre la rétention placentaire simple durant depuis six heures au moins, plus rapidement quand la rétention se complique d'hémorragie ou de fièvre. Il est certain que la quinine n'agira pas à coup sûr dans tous les cas ; mais étant donné que cette médication est inoffensive, il est toujours loisible, après échec, de recourir soit à l'expectation, soit à l'intervention active. Aussi bien, dans l'avortement incomplet, l'administration de la quinine peut-elle toujours constituer le premier temps d'une thérapeutique plus active, toutes les fois que l'évacuation de l'utérus sera indiquée.

Maygrier (Traitement de l'avortement incomplet. *L'Obstétrique* 1897, N° 4.) dans le service de qui les recherches de *Schwaab* avaient été faites en partie, confirme l'efficacité de ce médicament comme ecbolique dans un certain nombre de cas. Il est vrai que dans quelques cas aussi, il a vu son action échouer. Mais, en somme, quand l'expulsion du placenta tarde à se faire et quand rien ne motive une intervention, il n'y a que des avantages à prescrire le sulfate de quinine, qui doit être donné à la

dose minima de 1 gr. On réussira ainsi assez souvent à provoquer la sortie rapide du placenta. C'est là un moyen simple et inoffensif auquel on n'hésitera pas à recourir en présence d'une rétention placentaire qui se prolonge et dont les conséquences sont toujours aléatoires.

Owen Mackners (La quinine succédané de l'ergot de seigle. Brit. med. Journ. 1897 25 décembre.) conseille l'administration de la quinine au lieu de l'ergot dans l'*inertie utérine* ; elle procurerait des forces nouvelles à l'utérus fatigué. Il donne du sulfate neutre de quinine en pilules à la dose de 0 gr. 48 à la fois ; rarement il fallait encore ajouter 0 gr. 24. Il préfère également la quinine à l'ergot dans les cas d'hémorragie pendant le travail, puisqu'elle produirait des contractions régulières. Mais, dans les hémorragies des suites de couches, dans les menaces d'avortement avec hémorragie mais sans douleurs, et dans les cas de subinvolution utérine, il recommande l'ergot.

Hare (Sur l'utilité restreinte de la quinine dans les cas de faiblesse des contractions utérines. Therap. Gaz., 15 juillet 1897.) en 1897, a fait une enquête auprès des gynécologues les plus notoires des Etats-Unis sur l'action ocytocique de la quinine. Il apparaît très douteux que cette action soit véritablement efficace, peut-être qu'il ne s'agit là que d'une action fortifiante générale. Sauf *Buer* qui a donné deux doses de 1 gr. à une heure d'intervalle et qui n'a vu qu'un effet qu'après la seconde dose, tous les autres n'emploient que des doses moyennes. *Hare* attire l'attention sur une tendance aux hémorragies après l'administration de fortes doses, hémorragies qui peuvent même apparaître en dehors de la grossesse, des suites de couches et de la menstruation. Il y aurait même quelquefois des hématuries.

Bennett (Action du sulfate de quinine sur la grossesse. Lancet, 4 septembre 1897.) donna à une femme enceinte de huit mois, primipare, qui présentait des œdèmes, une albuminurie et des convulsions, de la quinine pour provoquer un accouchement prématuré. Après quatre doses de 0 gr. 60, administrées en quatre heures, un enfant mort-né naquit en 24 heures. Dans un second cas, il avait administré contre la malaria trois doses de 0 gr. 30 de quinine en 24 heures, après quoi l'avortement se produisit en quarante-huit heures. Les médecins des régions tropicales lui affirmèrent également le fait, que des douleurs pouvaient être provoquées par la quinine.

Hammond (The American Gyn. and Obst. Journ., New-York, 1898.) publie en 1898 une statistique des plus importantes : sur 38 primipares ayant absorbé du sulfate de quinine (trois

doses de 0 gr. 60 à une demi-heure d'intervalle), il constata trente-cinq fois des contractions plus fréquentes et plus longues, deux fois une diminution, et une fois un état stationnaire ; sur 62 multipares, ayant absorbé la même dose, il obtient cinquante-sept augmentations de fréquence et de durée, contre quatre diminutions et deux résultats nuls. L'auteur fait remarquer que ces femmes appartiennent en grande majorité à la classe la plus pauvre de la société, et qu'elles se nourrissent par conséquent très mal. On se trouve, donc, en présence d'une classe de femmes mal portantes ou débilitées qui seront des terrains merveilleusement préparés pour retirer tous les bénéfices possibles d'une médication spéciale qui, estime l'auteur, agit surtout par ses propriétés de stimulant et de tonique général et très peu comme stimulant spécial de l'utérus. Mais peu importe son mode d'action : il agit, c'est là l'essentiel.

Hammond note d'autre part une certaine tendance à l'hémorragie dans 5 cas sur ces 100 observations.

Marshall (Ann. of Gyn. 1898, N° 6, Vol. X) conclut que la quinine renforce les douleurs, si celles-ci existent à des intervalles réguliers et à une intensité assez forte.

Guionnet (Revue de bibliographie médicale, octobre 1898) rapporte une observation dans laquelle, après l'administration de 0 gr. 50 de quinine à une multipare en couches il se trouva, le fœtus étant expulsé, en présence d'un utérus tétanisé. Il éprouva de grandes difficultés à extraire le placenta. Attribuant cet accident à la médication, il employa depuis le forceps, de préférence à la quinine.

Chambrelent et *Bryère* (Sulfate de quinine dans l'accouchement. Annales de Gynécologie, 1899, t. LXII, p. 331. Journal d'accouch. de Liège. Mai 1900.) ont rapporté au Congrès d'Amsterdam, de 1899, des expériences démontrant l'action abortive de la quinine et des expériences s'opposant à cette thèse, parmi lesquelles ils placent celles qu'ils ont entreprises eux-mêmes ; ils concluent que, pendant la grossesse, on ne doit pas donner la quinine à trop fortes doses, conseillant surtout de tâter en quelque sorte la susceptibilité spéciale et variable de chaque femme. Ils citent à côté de cas où des doses assez légères ont provoqué des contractions pendant le travail, d'autres où, même à fortes doses, la quinine restait sans action, contrariant même dans certaines observations les contractions physiologiques. Mais le plus souvent la quinine se montre comme un bon médicament ocytotique.

Schwarz (Chin. sulf. als Fruchtabtreibungsmittel. *Cyogyaszat* 1900, N° 43, résumé in *Zentralb. f. Gyn.* 1901, p. 1066.) rapporte le cas d'une multipare de 28 ans, laquelle, après trois accouchements à terme, est arrivée à se faire avorter trois fois en prenant dix grammes de sulfate de quinine (Deux grammes par jour). Une quatrième fois, une quantité égale ne produisait que des douleurs dans le bas ventre et des pertes sanguines. Mais après une prise nouvelle de huit grammes, l'avortement s'est déclenché. La grossesse se trouvait à la fin du quatrième mois. Dans deux de ces quatre avortements, il fallut enlever l'arrière-faix avec une curette.

Brouardel (*L'avortement. Cours de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de Paris.* Paris 1901, p. 94) ne croyait guère à l'action abortive de la quinine. « De ce que le sulfate de quinine possède des propriétés emménagogues, ce qui semble démontré, il ne s'en suit pas nécessairement que son action sur l'utérus soit assez énergique pour provoquer l'avortement. » Et il cite quatre femmes enceintes traitées par lui avec de la quinine et qui accouchèrent normalement et à terme. A son avis le sulfate de quinine à doses médicamenteuses ne lui semble pas devoir être regardé comme un abortif. Les avortements rapportés par les auteurs divers sont probablement dus aux accidents palustres. Comme preuve, il en donne les nombreux cas d'avortement chez les femmes atteintes de paludisme et les échecs de la quinine dans les essais pour provoquer l'accouchement prématuré. (*Tarnier, Campbell, Chiara*).

Il faut remarquer que les cas où l'administration de la quinine fut suivie d'avortement ou de commencement de travail sans résultat définitif, concernent presque toujours des femmes paludéennes ou des femmes travaillant dans des fabriques de quinine. Il n'y a pas pour ainsi dire d'exemples de femmes, primitivement bien portantes, qui aient avorté sous l'influence de l'ingestion de la quinine même à doses élevées.

Coromilas (La quinine en Obstétrique. *Journ. de Médecine de Paris*, 20 avril 1902.) conclut son article de la façon suivante : 1°) les accoucheurs doivent administrer aussitôt après la délivrance un gr. de quinine, comme médicament contractif des organes génitaux ; 2°) aussitôt qu'on appelle un médecin près d'une parturiente fiévreuse, après les examens des organes génitaux, il doit s'enquérir minutieusement de l'histoire de la parturiente et l'examiner au point de vue du paludisme, auquel cas le traitement antipaludique doit être fait et il ne faut pas se borner aux injections intrautérines et au curettage ; 3°) pendant la gestation, on doit se méfier de la quinine qui peut pro-

voquer des avortements chez des femmes faibles, nerveuses ou anémiques, et ne la prescrire qu'avec des préparations opiacées.

Les recherches de *Bachmann* (Über den Wert der sog. Wehenmittel. Thèse de Breslau, 1902. Analyse in *Zentralb. f. Gyn.* 1903, N° 41, p. 1224.) sur l'action ocytocique de la quinine sont moins concluantes, bien que toujours favorables pour ce médicament, puisque, sur 155 cas, il obtint 91 résultats positifs contre 64 négatifs. Dans les cas favorables, l'action s'est déclanchée après 10 à 15 minutes et les contractions augmentaient ensuite d'intensité et de fréquence pour atteindre leur maximum en une heure à une heure et demie. Dose employée : sulfate de quinine à 0 gr. 50, deux fois à dix minutes d'intervalle et au besoin répétée encore une à deux fois.

Derbanne (La quinine en Obstétrique. Thèse de Nancy, 1903-1904.) aboutit aux conclusions suivantes :

1°) Le sulfate de quinine n'est pas un médicament abortif, étant donné la rareté des avortements dans les cas où il a été administré pour toute autre cause que le paludisme, et la fréquence des avortements et surtout des accouchements prématurés des femmes atteintes de paludisme chez lesquelles presque tous les cas d'avortement ont été décrits. Il serait donc plus logique d'incriminer le paludisme.

2°) Les résultats très nets qu'il a obtenus, en expérimentant sur 14 lapines pleines, en leur injectant une solution de chlorhydrate de quinine, sans avoir jamais eu de menace d'avortement, ne font que corroborer cette manière de voir.

3°) Mais il agit nettement comme ocytocique en augmentant la force, la durée et la fréquence des contractions, quand la contractilité utérine a déjà été mise en jeu avant son ingestion. Sur 61 observations de femmes accouchant à terme, il constate que, dans 47 cas, l'action du sulfate de quinine s'est fait sentir d'une façon très nette, et que 14 parturientes seulement n'ont pas paru être influencées par la médication. Il reste donc acquis que le sulfate de quinine à la dose de 1 gr. et administré aux différents temps de l'accouchement à terme donne dans la majorité des cas des résultats positifs indéniables. D'ailleurs on aura toujours le temps en cas d'insuccès d'employer d'autres moyens pour terminer l'accouchement (ballon de Champetier, forceps, etc. etc.).

4°) Pour terminer les avortements, la quinine a également donné de bons résultats. Dans les dix observations que l'auteur rapporte, le sulfate de quinine a été donné sept fois avant l'ex-

pulsion de l'embryon, qui se sont tous terminés par une expulsion spontanée ; et trois fois pour obtenir l'expulsion du placenta, qui ont donné deux succès et un insuccès. Son action sur les avortements est donc certaine mais pas constante.

5^e) Le sulfate de quinine est inoffensif pour la mère (l'auteur n'a eu que deux fois des hémorragies dans le post-partum par inertie utérine, sur 75 cas) et pour l'enfant.

Wiesner (Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirksamkeit des Chinins als Wehenmittel. Zentralb. f. gyn. 1904, p. 1562.) a réussi à accoucher une femme dont un jumeau était sorti et le second tardait à venir depuis vingt-quatre heures. Après administration à intervalles réguliers de cinq cachets de sulfate de quinine qui réveillèrent chaque fois des contractions, l'accouchement s'est heureusement terminé. L'action excitatrice de la quinine sur l'utérus est, donc, certaine si on se rapporte à ce cas.

Au cours de ses importantes recherches sur la pharmacologie de l'utérus, Kurdinowski (Physiologische Versuche in der Gebärmutter in vivo. Arch. f. Gyn. 1905, Vol. 76. Et Weitere Studien zur Pharmakologie des Uterus etc. Arch. für Gyn. 1906, Vol. 78.) a repris l'étude expérimentale de la quinine sur l'utérus du lapin in situ et sur l'utérus isolé en circulation artificielle. Il a pu constater que, déjà, des doses de quinine de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 administrées par voie intraveineuse étaient susceptibles d'augmenter le nombre et l'énergie des contractions utérines en modifiant le type de ces contractions ; mais que, pour obtenir des effets constants et prolongés, il fallait augmenter ces doses jusqu'à 4 et 6 cgr. par kg. d'animal. Si l'on augmente encore ces doses, on arrive à déterminer des accidents toxiques, et au lieu de voir se produire de l'exagération des mouvements utérins, on constate au contraire de l'inertie complète par paralysie.

La quinine détermine *in vivo* une augmentation considérable de la tonicité musculaire de l'utérus, qui reste contracté pendant longtemps et ne se détend qu'à la suite d'une série de contractions fortes relativement rapides, nettement séparées par des détentes incomplètes. Dans certains cas, l'auteur a pu constater que ces contractions passaient du type tonique au type tétanique et que cette tétanisation pouvait durer jusqu'à près d'une heure.

Ces phénomènes se reproduisent de la même façon sur l'utérus isolé, en circulation artificielle avec du sérum de Locke, contenant un sel de quinine en dissolution. Le système nerveux n'intervient, donc, que pour une faible part dans l'action de la quinine, et il s'agit bien là d'une action musculaire élective de cet alcaloïde sur les fibres lisses utérines.

Cette action musculaire est, à son tour, accentuée par l'action tonique exercée par les petites doses de quinine sur le système nerveux, et par les modifications circulatoires provoquées par cet agent thérapeutique sur les vaso-moteurs, qui sont assez fortement excités, et déterminent en même temps une vaso-contraction assez énergique.

Dans les expériences sur les animaux avec injection intraveineuse, l'auteur a remarqué un effet court et se dispersant très vite (sur l'utérus) ; mais, après injection intramusculaire, les contractions réveillées durent plus longtemps.

En raison de ces faits expérimentaux il est, donc, logique d'essayer l'emploi des sels de quinine, pour obtenir le renforcement des contractions utérines pendant l'accouchement, dans le traitement des métrorrhagies qui se manifestent après cet acte par atonie utérine, et dans les métror et ménorrhagies d'origines diverses.

L'action thérapeutique de la quinine n'est pas assez intense, et le caractère tétanique des contractions pas assez accentué, pour qu'on puisse craindre avec l'emploi des doses ordinairement employées des troubles de circulation assez prononcés pour pouvoir entraîner la mort du fœtus.

L'auteur a également recherché si l'accumulation des doses pouvait déterminer l'avortement et il conclut négativement, se fondant sur ce que, chez les animaux, la mort survenait d'ordinaire avant l'avortement.

Il conclut, donc, qu'il est d'autant plus logique d'administrer de la quinine aux femmes paludiques enceintes qu'il est actuellement prouvé que l'augmentation de la température centrale sous l'influence de la fièvre, suffit à elle seule pour déterminer l'avortement et qu'il est beaucoup plus naturel d'attribuer ce phénomène, lorsqu'il se produit chez les paludiques, à l'augmentation de la température, qu'à la quinine, qu'on leur a administrée dans un but thérapeutique.

L'augmentation de la tonicité musculaire de l'utérus, démontrée par des graphiques et de son excitabilité constitue donc, en définitive, le caractèreistique de ce médicament, et cette action est utilisable en thérapeutique, sans qu'on ait à craindre les accidents déterminés par les agents tétanisants de la fibre lisse, comme l'ergot, l'adrénaline et les autres corps du même groupe.

Hedren (Zur Kasuistik der Fruchtabtreibung. *Vorträge f. germ. Med.*, 29 Supplément du t. LXII, 1905.) relate l'emploi de la quinine comme médicament abortif en Indes, Chine et Japon. Elle est prise seule ou avec d'autres drogues.

G. Keim (Le sulfate de quinine. *Presse Médicale*, 28 juin 1905) ne reconnaît pas d'action abortive à la quinine. C'est un bon médicament ocytocique qui doit être administré dans les cas d'insuffisance de contraction utérine pendant la période de dilatation, quand il y a danger pour la mère ou le fœtus. On peut également la prescrire dans les cas d'avortement incomplet. Il y a pendant la période de délivrance et un peu après une légère tendance à l'hémorragie dont la cause est inconnue.

Bäcker (Über Chininum sulphur. als wehenstärkendes Mittel. *Deutsche Med. Woch.* 1905, N° II.) se fondant sur une expérience de dix ans, déclare qu'il n'est pas douteux que le sulfate de quinine provoque des douleurs et qu'il est encore plus apte au renforcement vigoureux des contractions devenant trop faibles dans les avortements et souvent aussi dans les accouchements normaux, surtout à la période d'expulsion. Des doses fortes seulement seraient efficaces, le mieux est de donner à courts intervalles 0 gr. 50 à deux ou trois reprises. Il n'a jamais eu d'accidents avec sa méthode. Les avantages par rapport aux préparations d'ergot de seigle consisteraient en ce que la quinine produit des contractions régulières fortes avec des intervalles normaux.

Kehrer, dans un mémoire célèbre (*Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gyn.* 1907, Vol. 81.), conclut que la quinine exerce en solution neutre, à petites doses de trois milligrammes dans deux cents grammes de solution de Ringer, une influence nette et, à cinq milligrammes, une forte action excitante sur les contractions de l'utérus survivant des chattes ; mais si on administre une forte dose, l'utérus meurt après quelques minutes et ne répond même plus à l'administration de 1 mgr. d'adrénaline, le plus fort excitant de l'utérus de chatte. De même on peut produire sur la chatte vivante par une injection de 1 cc de quinine, dans la veine jugulaire, un renforcement net et par deux à trois grammes un état tétanique des contractions.

Maürer (Über den Einfluss des Chinins auf die Wehentätigkeit des Uterus. *Deutsche med. Woch.* 1907, N° 5.) obtint une modification sensible des douleurs dans 61 cas sur 78 observations, en administrant à ses malades 1 gr. de quinine en une fois, ou, si besoin était, trois grammes en douze heures. La quinine renforce les douleurs et, peut-être, les provoque-t-elle aussi : dans 7 cas il essaya l'injection sous-cutanée avec cinq succès ; mais il ne conseille pas l'injection sous-cutanée, que dans les cas où l'administration *per os* est impossible, l'injection sous-cutanée étant douloureuse et peu pratique. Il n'a pas constaté d'influence nocive sur l'enfant.

Conitzer (Erfahrungen aus der Praxis über Chinin als Wehenmittel. Archiv f. Gyn. 1907, vol. 82, p. 349.) admet, lui aussi, l'efficacité de la quinine au moment de l'inertie utérine. Il la considère comme habituelle et fait remarquer, qu'elle est plus ou moins marquée suivant les individus, et que, en particulier, elle agit toujours sur une femme sur qui elle a, déjà, agi avec succès. Selon *Conitzer*, la quinine administrée pendant la période de dilatation, a rendu inutile beaucoup de dilatations artificielles, et beaucoup de forceps pendant la période d'expulsion.

Pour *Laffont* (L'accouchement et la quinine. Echo Médical des Cévennes 1908.) la quinine n'agit sur la musculature utérine qu'au moment du travail ; elle renforce les contractions, les réveille ; mais, dans l'intervalle des deux contractions, la consistance du globe utérin à la palpation est la même que lorsqu'on n'en a pas administré ; en cela consiste le grand avantage de la quinine sur l'ergot de seigle : ce n'est pas un contracturant. La dose employée par l'auteur est de 0 gr. 30 de bromhydrate de quinine, à trois reprises si nécessaire, avec intervalle de une heure.

Il est bien entendu que la quinine ne peut être employée, que lorsqu'il existe seulement une dystocie légère, tenant aux parties molles et lorsqu'il y a inertie ou paresse utérine prolongeant plus que de raison les derniers temps d'un accouchement et sans qu'il y ait indication formelle d'une application de forceps (exemple : primipare âgée, quand, après un début de travail normal, il y a inertie).

Dans aucun cas, il ne doit pas y avoir une viciation pelvienne quelconque ou une autre dystocie rendant difficile l'accouchement par les voies naturelles.

Les suites immédiates et éloignées de l'accouchement sont normales. La sécrétion lactée n'est nullement influencée.

Dans sa remarquable thèse sur *La physiologie de la contraction utérine*. (Lyon, 1910.), *Rhenter* conclut que l'action abortive de la quinine reste fort discutable ; les cas réellement probants étant en somme fort peu nombreux et pouvant s'expliquer par des circonstances adjuvantes ou une idiosyncrasie, une sensibilité spéciale de la femme à la quinine. Il se range, donc, avec les auteurs qui admettent l'avortement ou l'accouchement provoqué comme possible, mais exceptionnellement, la quinine étant dans les conditions normales incapable de réveiller, à elle seule, les contractions utérines. Par contre, l'action ocytotique du sulfate de quinine, employé à doses modérées de 1 à 2 grs. en plusieurs doses le plus souvent, lui apparaît comme bien réelle et comme pouvant rendre de réels services dans certains cas de lenteur du

travail, à l'une ou l'autre de ses périodes ; sans que l'on puisse en faire bien entendu un remède infaible. Le rôle de la quinine dans l'expulsion de l'arrière-faix, grâce à la production des contractions en quelque sorte réveillées, lui paraît indiscutable, et personnellement il a eu fréquemment à en constater les heureux effets.

Zinsser (Über wehenerreizende Mittel : *Ges. d. Charitéärzte* 7 déc. 1911. C. R. in « *Berl. med. Woch.* » 1912.) oppose les préparations d'ergot qui sont énergiques et constantes, et la quinine, qui est inconstante et faible. Elle peut, donc, être administrée, sans danger pour la mère et l'enfant, pour renforcer les douleurs dans les cas de faiblesse de contraction et on aura quelquefois un effet après administration répétée de 0 gr. 50 *per os*. Mais, dans la plupart des cas, il n'y aura pas d'action et on n'aura administré qu'un médicament anodin.

Rotter (Das Chinin in der Geburtshilfe. *Zentralb. f. Gyn.* 1912, N° 31.) conseille l'emploi de la quinine dans :

1°) la faiblesse de contractions utérines au moment de l'accouchement ; il la donne, alors, à la dose de 0 gr. 30, trois fois et à une heure d'intervalle (de préférence avec un demi-milligramme de morphine) ;

2°) dans les cas d'avortement fébriles, où il a remarqué souvent après le traitement l'avortement spontané ou au moins l'ouverture du col, permettant le curage digital ou instrumental ;

3°) dans les suites de couches fébriles, où elle est un très bon médicament, en sorte que *Rotter* conseille aux nouvelles accouchées même sans fièvre de prendre à titre de prophylaxie pendant trois jours trois fois 0 gr. 30 de quinine.

Tassius (Über Wehenmittel. *Arch. f. Gyn.* 1914, Vol. 101.) a eu, sur 211 cas environ, 52 % de succès. Il recommande la quinine, surtout, dans la faiblesse des contractions utérines au début du travail, dans les accouchements à terme et les avortements de plusieurs mois, en cours d'évolution.

Contrairement à ce qui arrive pour l'ergot de seigle, cette action stimulante paraît avoir la vertu de déterminer des contractions intermittentes, analogues aux contractions physiologiques sans presque jamais arriver à la contracture.

Halban et Köhler (Chinin als Wehenmittel. *Wien. Klin. Woch.* 1917, N° 16, p. 489. et *Monat. f. Geb. und Gyn.*, 1917, vol. 15.) ont eu de très bons résultats avec la quinine par voie intramusculaire (qui agit seulement après une deuxième injection, après vingt minutes, pendant longtemps et sans déterminer de phéno-

inènes secondaires) et par voie intraveineuse (laquelle agit tout de suite, d'une façon durable, mais produisant des phénomènes secondaires) qui valent mieux que l'administration *per os*. Ils emploient le chlorhydrate de quinine en solution aqueuse à 25 pour cent, à doses intraveineuses de 0 gr. 25 à 0 gr. 50, le répétant une ou deux fois, avec injection intramusculaire précédente de 0 gr. 50.

Les résultats ont été bons presque constamment dans les cas de faible contraction utérine, si celle-ci avait déjà commencé une fois ; et, dans les cas de menace d'avortement ou cours d'avortement, indépendamment de l'âge de la grossesse ou autre circonstance, comme la rupture des membranes.

Les auteurs réussirent aussi à provoquer les douleurs dans les cas de grossesses dépassant le terme, mais jamais avant terme, ils expliquent ceci par une sensibilité de l'utérus à terme. [Dans l'atonie utérine, l'effet est souvent heureux ; dans l'avortement incomplet, l'injection peut être également essayée.]

Les auteurs ont publié la statistique suivante :

faiblesse des contractions, trois cas, 3 succès ;

arrêt des contractions, six cas, 6 succès ;

rupture prématurée des membranes sans douleurs, quatre cas, 4 succès ;

accouchement provoqué à terme ou après terme, neuf cas, 8 succès ;

accouchement provoqué près du terme, cinq cas, aucun succès ;

avortement artificiel thérapeutique, deux cas, pas de succès ;

menace d'avortement, six cas, 5 succès ;

avortement en cours d'évolution, huit cas, 8 succès ;

avortement incomplet, huit cas, 2 succès ;

atonie utérine post-abortionum, deux cas, 2 succès ;

atonie utérine post-partum, un cas douteux.

Latzko (Zentralb. f. Gyn. 1917, N° 17, p. 415.) a eu de bons résultats en employant la quinine *per os* ; seulement il ne doute pas que la voie intraveineuse et intramusculaire préconisée par *Halban* et *Kohler* ne soit supérieure. Dans les dernières années, l'auteur l'emploie en association avec la pituitrine. Il a eu également de bons résultats dans les cas de menace d'avortement.

Hartmann et *Zila* (Das Schicksal des Chinins im Organismus. Archiv f. exper. Path. und Pharm. t. 83, 1918, p. 221.) ont précisé quelques données sur le sort de la quinine dans l'organisme qui peuvent avoir de l'intérêt pour l'accoucheur. La résorption de sels de quinine est indépendante de leur solubilité, de la forme

de la préparation (dragées ou poudre) et de l'acidité du suc stomacal. Une dose forte, administrée en une fois, est absorbée relativement plus vite, que des doses fractionnées. Les plus fortes concentrations sanguines en quinine se voient après injection intraveineuse ; mais, dans ces cas, 60 à 90 % du médicament a disparu après la cinquième minute et, après huit heures, la quinine a complètement disparu du sang. Après injection intramusculaire, la quinine a également disparu du sang après huit heures, sans avoir atteint les fortes concentrations des injections intraveineuses. Avec l'administration *per os*, la concentration sanguine ne dépasse pas les trois pour cent de la dose ingérée, mais elle se maintient au même niveau pendant 25 heures.

De ces constatations, il résulterait, que l'administration par voie intraveineuse et intramusculaire serait immédiatement suivie d'un effet puissant, mais passager ; tandis que l'administration *per os* agirait seulement après un certain temps, moins fortement, mais d'une façon continue et durable.

D'après Adler (Beiträge zur Pharmakologie der Beckenorgane. *Arch. f. exper. Path. u. Phar.*, Avril 1918. Vol. 83, p. 248.), la quinine exerce une action excitante à petites doses (à 1 pour 10.000) sur l'utérus isolé et survivant ; sous l'augmentation du tonus, il se fait un renforcement des contractions rythmiques. A des doses plus fortes (de 1 pour 5.000 à 1 pour 500) elle a d'abord également une action excitatrice ; mais immédiatement après survient une paralysie totale de l'organe.

Werner (Die kombinierte intravenöse und intramuskuläre Anwendung von Chinin als Wehenmittel. *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, 1918, vol. 48, p. 30 ; et Ein weiterer Beitrag zur Bewertung der kombinierten intravenösen und intramuskulären Anwendung von Chinin als Wehenmittel. *Zentral. für Gyn.* 1919, vol. 43, p. 405.) donne le chlorhydrate de quinine en solution de 5 %, à la dose de 0 gr. 50, par voie intraveineuse (injectée lentement) et par voie intramusculaire.

Il a eu 61 bons résultats sur 65 cas. Il s'agissait dans la plupart des cas, d'une inertie utérine primitive. Mais l'auteur a eu, aussi, de bons résultats (qui entrent d'ailleurs dans la statistique) dans deux cas de métrorragie par décollement partiel du placenta après accouchement, dans deux cas de métrorragie des suites de couches. Dans sa publication de 1918, l'auteur relate 71 cas dont les contractions se font attendre par quinquaine. Il a appliqué quinquisept fois le chlorhydrate de quinine (8 cas). Dans 3 cas, dans un cas il a pu saisir un fœtus et dans un cas dans d'autres cas, dans les cas où il n'y a pas eu de placenta dans le placenta seul, un résultat.

Il a réussi à provoquer le travail dans les cas des ruptures prématurées dans membranes et sans douleurs, et dans ceux de rétention de l'œuf.

Il recommande l'emploi de la quinine sous cette forme dans toutes les phases de l'accouchement, mais surtout au moment de l'expulsion de l'arrière-faix.

Pour *O'Kamoto* (*Acta Scolae Med. Univ. Tokyo*, 1919, p. 317.) il semble bien que la quinine agisse directement sur la fibre musculaire de l'utérus sans intermédiaire du système nerveux, ainsi que l'a établi *Kurdinowski* et qu'il l'a vérifié. Il a montré en particulier que son action n'est pas modifiée par l'atropine. D'après *O'Kamoto*, la quinine inhibe l'utérus non gravide et stimule l'utérus gravide parce que la distension des fibres les a rendus sensibles à n'importe quel excitant.

Bucura (*Chinin als Wehenmittel. Zentral. für Gyn.*, 1919, vol. 43, p. 670.) emploie la quinine comme ocytocique. Après que les contractions ont commencé spontanément, il donne 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de chlorhydrate ou sulfate de quinine *per os*, à des intervalles de une à deux heures, et, au besoin, jusqu'à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50. Il a toujours eu de bons résultats sans complication ni de la part de la mère ni de celle de l'enfant. Il préfère l'administration *per os*, parce que la quinine reste dans ce cas plus longtemps (25 heures) à une concentration assez forte dans le sang pour pouvoir agir pendant une durée assez longue. A l'injection intramusculaire et surtout intraveineuse (dans 7 cas étudiés par lui), la quinine se trouve momentanément à une concentration beaucoup plus forte dans le sang, mais en est très vite éliminée.

L. Razetti (*La quinine comme ocytocique. Gaz. Med. Carracas. Analyse in Journ. amer. med. ass.* 12 avril 1919.) a demandé à des médecins habitant des régions très impaludées s'ils ont donné de la quinine à des femmes enceintes, s'ils ont constaté une action ocytocique pendant l'accouchement, et s'ils attribuaient les avortements ou bien les accouchements prématurés observés à la malaria ou bien à la quinine.

Ayala a administré pendant seize ans de la quinine à des femmes enceintes et n'a jamais noté aucune action élective sur l'utérus en repos. Mais il pense que la quinine tend à rendre les contractions plus vigoureuses.

Machado a donné, depuis quinze ans, de la quinine sans tenir compte de la grossesse et n'a jamais provoqué l'avortement.

Razetti croit que les auteurs ont pris l'action abortive de la malaria, de la typhoïde etc. pour celle de la quinine. Quand il y a

des signes d'un avortement imminent, il donne de la quinine pour combattre le paludisme et en même temps l'avortement, mais par action de la quinine sur le paludisme uniquement. Il ne croit pas à une action ocytotique de la quinine.

Pour *Rübsamen* (Zentralb. f. Gyn. 1920, N° 29, p. 804.), la quinine est inactive dans le cas où on l'emploie trop tôt, alors que la contractilité est nulle ou très faible. Plus tard, dans les cas de faiblesse de contraction, son action est quelquefois notable, mais en général très faible.

Il emploie le bichlorhydrate de quinine en injection intraveineuse et intramusculaire, en solution aqueuse de 25 % et à la dose de 0 gr. 10 à 1 gr. 50. Au-dessus de 0 gr. 50 l'effet est plus énergique, mais les phénomènes secondaires sont également plus forts. R. a eu à remarquer des insuccès complets dans les cas d'atonie utérine dans les suites de couches ; c'est pourquoi il déconseille l'emploi du médicament après l'accouchement.

Hintzelmann (Chinin als Wehenmittel in der Abortbehandlung. Mon. f. Geb. u. Gyn., 1920, vol. 53, p. 81.) emploie la quinine (à la dose d'un gramme) avec l'urethane en injections intraveineuses, sans avoir eu de graves accidents. Il conclut que

1°) la quinine n'a pas une action abortive et n'agit que sur un utérus sensibilisé ; et que 2°) dans les cas de menace d'avortement avec présence du fœtus et du placenta dans l'utérus, les résultats sont bons. Sur 49 cas, il y avait 21 fois une expulsion totale du fœtus et du placenta, 16 fois une expulsion du fœtus seul et 12 fois des résultats négatifs. Dans les cas d'avortements incomplets (rétention du placenta seul), la quinine n'agit pas (trois succès seulement sur 18 cas), mais aide beaucoup le curage digital en dilatant le col. L'auteur conseille donc l'administration intraveineuse de la quinine pour l'expulsion des produits d'avortement, surtout dans les cas fébriles.

Muschallik (Über die kombinierte intravenöse und intramuskuläre Injektion des Chinins als Wehenmittel. Mon. f. Geb. und Gyn. 1920, Vol. 52, p. 278.) a eu de bons résultats avec l'administration de la quinine *per os* (deux doses de 0 gr. 50 à une demi-heure d'intervalle) dans toutes les phases de l'accouchement, et surtout dans les menaces d'avortement. Après la communication des bons résultats de *Werner* par injections intraveineuses et intramusculaires, il a essayé la même méthode et voici les résultats :

1°) sur cinquante cas, il a eu 50 % de succès ;

2°) la méthode est sans danger pour la mère et l'enfant. Les phénomènes secondaires toujours existants, sont sans danger ; il arrive quelquefois des contractures qui plaignent plutôt en désavantage de la méthode ;

3°) les meilleurs résultats se voient avec une administration à la période de dilatation à cause de faiblesse des contractions :

4°) les résultats ont été meilleurs avec l'administration *per os* (58,6 à 52,1 %).

Cahn Bronner (Verhalten des Chinins bei oraler und subkutaner Einführung in den menschlichen Körper. *Deutsche Med. Woch.* 1920, N° 5.) a constaté qu'après injection souscutanée, il se produit un dépôt de quinine dans les organes, dans lesquels elle peut être trouvée après plusieurs jours en de fortes concentrations. En outre l'élimination par les reins après injection souscutanée serait retardée. De ces constatations, il résulterait une action plus intensive de la quinine par voie parentérale.

Reed (The induction of labor at term. *The Journ. Obst. and Gyn.* 1921 ou 1922.) a pu provoquer le travail par l'association d'huile de ricin et de quinine.

Pour *Acton* (The action of quinine on the pregnant uterus. *The Lancet*, 1921, t. CC, p. 216), expérimentalement la quinine augmente les contractions de l'utérus excisé et ceci aussi bien pour les fibres longitudinales que pour les circulaires.

Avec des quantités élevées de quinine, il est possible (expérimentalement sur l'animal) d'obtenir une augmentation marquée du tonus, un véritable tétanos utérin; mais ces doses sont toxiques pour l'animal.

L'absorption de la quinine varie suivant les individus ; la concentration de la quinine dans le sang est plus élevée chez les personnes faibles et anémiées. L'action ocytotique serait optimale lorsque le contenu du sang serait au total de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 de quinine. Mais dès que la quinine se trouve dans le sang à la concentration de 1/150.000^e elle renforce déjà les contractions utérines. L'absorption se ferait mieux en administrant préalablement ou simultanément des alcalins.

Franz (Über das Chinin in der Geburtshilfe. *Win. Klin. Woch.* 1917, N° 34. et avec *Katz* (Die Wirkung des Chinins auf den kreissenden und den ruhenden Uterus. *Med. Klin.* 1921, 5 juin, N° 23, p. 657.) donne deux fois 0 gr. 50 de quinine *per os*, à une demi-heure d'intervalle, au commencement des avortements chirurgicaux et accouchements prématurés provoqués, pour renforcer les contractions utérines.

Pour *Franz* et *Katz* la quinine agit en renforçant les contractions dans l'inertie primitive avec douleurs régulières, mais faibles. Elle n'agit pas dans les cas d'inertie secondaire, quand les douleurs sont complètement arrêtées. Plus l'excitabilité de l'utérus est grande, plus l'effet du médicament sera prompt. La qua-

lité des résultats ne s'est pas améliorée par la méthode des injections, mais seulement la quantité. Dans des circonstances physiologiques et sur un utérus gravide en repos complet, la quinine n'est pas en état de provoquer des douleurs durables, suffisantes pour l'avortement ; dans des circonstances pathologiques, le contraire est vrai. *Franz et Katz* ont démontré expérimentalement sur des utérus humains extirpés et mis dans une solution de Ringer en contact avec la quinine, que des petites doses peuvent provoquer de nouvelles contractions sur des utérus à terme et en travail, tandis que de fortes doses affaiblissaient ces contractions et les arrêtaient ; enfin il s'est produit une paralysie de l'appareil nerveux, puisque celle-ci ne pouvait plus être suspendue par la pilocarpine. L'utérus avant terme n'est pas excité par des petites doses ; à fortes doses il est paralysé en tout cas, et ce sont les filets nerveux qui sont les premiers touchés ; la physostigmine et à fortes doses de quinine le Cl K n'agit plus sur le muscle.

Fülop donne 0 gr. 50 d'une solution à 25 % en injection intraveineuse et intramusculaire et rompt après les membranes. Il tient ce procédé pour très efficace, et soutient l'action de la quinine par une injection d'hypophyse.

M. Pierce Rucker (Les ocytociques pendant la dilatation. Journ. of the Americ. Med. Assoc., octobre 1921, p. 1202) au cours de ses très intéressantes recherches d'hystérogaphie, étudia l'action de la quinine ; il observa chez six parturientes, au moyen de l'hystérogaphie interne, que l'action de la quinine est très variable ; parfois elle renforce nettement les contractions, d'autres fois elle ne les modifie nullement, quel que soit le mode d'administration.

Strakosch (Intravenöse und perorale Chinindarreichung in der Geburtshilfe. *Zentral für Gyn.* 1921, Vol. 45, p. 612.) emploie la quinine avec succès pour éveiller les contractions utérines pendant le travail, ou pour *terminer les avortements* déjà commencés. Pour avoir une action prompte, il fait une injection intraveineuse (très lentement à cause d'un accident une fois survenu) de quinine ; ainsi l'action se fait déjà entre quelques minutes et une demi-heure, mais sans durer longtemps. Pour la prolonger, il donne après 0 gr. 20 de quinine toutes les heures jusqu'à la dose de un gramme. L'action est, donc, plus rapide et plus forte après injection intraveineuse, mais sans durer longtemps. L'injection intraveineuse doit être faite très lentement. Une contre-indication absolue se trouve dans les maladies du cœur et les anomalies du système vasculaire ; la quinine doit être administrée par voie buccale dans ces cas.

Guggisberg (Die Wehen. In *Halban et Seitz : Biologie und Pathologie des Weibes*. Edition allemande, Volume VI, deuxième partie, p. 1212. — Zur medikamentösen Therapie der Wehenschwäche. *Schw. Med. Woch.*, 1921, N° 5. — Über die Kombination von Wehenmitteln. *Schw. Med. Woch.*, 5 décembre 1931), a trouvé sur l'utérus isolé expérimentalement, ses contractions à la dose de 1 pour 250.000. Seulement une dose de 1 pour 5.000 accélérât d'abord les contractions, puis les paralysait. La dose la plus petite, mais encore agissante est la meilleure. L'action dure plus longtemps qu'avec d'autres médicaments et ne tétanise jamais l'utérus.

La quinine agit même au commencement de l'accouchement, dès que se produisent des contractions physiologiques. Dose 0 gr. 25 de sulfate de quinine répété au bout d'une heure. Des doses plus fortes ne sont pas plus efficaces. La quinine ne nuit aucunement à l'enfant, la sortie accidentelle du méconium n'indique pas que l'enfant souffre, mais seulement son intestin est excité par la quinine. Les suites de couches sont normales. La quinine donne aussi de bons résultats dans les avortements fébriles, provoqués par n'importe quel microbe. L'action sur l'utérus en repos est nulle. L'injection de 0 gr. 50 par voie intraveineuse et 0 gr. 50 par voie intramusculaire d'une solution de 5 % n'est pas sans danger. Il se produit quelquefois des accidents ; donc l'injection intraveineuse ne paraît pas être indiquée.

L'association de la quinine avec l'ergot a donné expérimentalement de très bons résultats sur les contractions de l'utérus isolé. Une association favorable est constituée en outre par la quinine et la pituitrine, association qui, au cours de la période de dilatation en cas de faiblesse des contractions utérines, renforce celles-ci et les rend plus fréquentes. Dose : 0 gr. 25 chlorhydrate de quinine et 2 unités Voegtlin d'extrait hypophysaire.

Beaugendre (*Société de Médecine de Rouen*, 12 décembre 1921. Analyse in *Normandie Médicale*, 1922, N° 1.) a publié deux cas, dans lesquels en raison de l'administration de la quinine, à des doses médicamenteuses d'ailleurs, l'utérus demeura tétanisé durant deux jours, sans travail effectif.

D'après *Chistoni* (Action de la quinine sur l'utérus isolé des mammifères. *Archivio di Science Biologiche*, 1922.) la quinine à faibles doses est un excitant pour l'utérus isolé et, à fortes doses, un paralysant.

Watson (dans une communication à l'American Gynecological Society, qui a paru en résumé dans l'American Journal of Obst. and Gyn. 1920, T. I, p. 70 et dans un article ultérieur du même journal en 1922 T. IV, p. 603.) a proposé pour la première fois

une méthode extrêmement importante pour provoquer l'accouchement par une combinaison de médicaments, dont chacun avait pu dans un certain nombre de cas déclencher à lui seul des accouchements, c. à s. l'huile de ricin, la quinine et la pituitrine. Nous n'entrerons pas dans les détails de la technique et des indications, toujours est-il que sur 130 cas, chez des femmes au voisinage du terme il n'a eu que 13 insuccès. Dans 185 cas où il avait employé seulement la quinine et l'huile de ricin il avait eu 130 insuccès, et dans 65 où il avait employé la pituitrine seule il avait eu 6 insuccès. Il ne donne aucune explication sur le mode d'action de cette association médicamenteuse. Un très grand nombre d'auteurs ont depuis employé cette méthode en citant Watson, ou en l'ignorant.

Williamson (Introduction of labor by the use of castor oil and quinine. *Surg., Gynec. and Obst.*, juin 1922.) a administré de l'huile de ricin et de la quinine à 300 femmes, (140 primipares et 160 multipares). L'administration de l'huile de ricin est faite vers minuit aux primipares et à six heures du matin aux multipares. Il donne ensuite un lavement à 116 degrés *Fahrenheit*. Après ce lavement, la femme prend 0 gr. 05 de sulfate de quinine, en vingt doses à 30 minutes d'intervalle. L'administration de la quinine et de l'huile de ricin provoque le travail dans 50 % des cas. Il faut surveiller le travail, car il peut y avoir des contractures tétaniques. Dans 20 cas, il y avait un travail foudroyant (4 primipares et 16 multipares). On voit, donc, que l'administration de ces deux produits n'est pas sans danger. Quand il y a des signes d'intolérance à la quinine, il faut suspendre le traitement. Ce n'est pas la quinine mais l'huile de ricin qui met en marche le travail de l'accouchement ; la quinine ne ferait qu'augmenter le rythme et le tonus.

Vignes (Physiologie obstétricale normale et pathologique, Paris 1923.) a rapporté à la question de savoir quel est le mécanisme de la quinine en tant qu'ocytocique une importante contribution que nous allons résumer comme suit.

1° Le sulfate de quinine amène souvent un renforcement des contractions utérines, mais cette action n'est pas constante dans les cas publiés antérieurement et dans les cas de *Vignes* (6 cas de renforcement des contractions, un cas de diminution, et 8 cas sans modifications). Les données graphiques résultant de l'enregistrement des contractions chez diverses femmes indique la même inconstance.

2° La contracture est exceptionnelle après l'emploi de la quinine si tant est qu'elle existe. Les meilleurs résultats ont été obtenus au début de l'accouchement.

3° *Vignes* pense que la quinine abaisse le tonus élevé, il y a des cas où la quinine aurait agi en combattant la contracture utérine (dans les cas où elle agit les douleurs deviennent plus violentes et plus rapprochées, mais les pauses deviennent indolores) ; inversement elle échoue quand le tonus est faible.

4° *Vignes* cite les opinions anciennes de Gubler concernant l'action de la quinine sur l'organisme et celles de Furettini concernant l'action de la quinine sur le cœur — la quinine a été tour à tour considérée comme un tonique et comme un sédatif. En réalité c'est un sédatif du sympathique, un calmant de l'hyper-sympathicotonie. Elle n'agit pas sur un utérus qui se contracte correctement. Mais elle calme un utérus en contracture.

Or pour *Vignes*, un grand nombre des contractures relèvent de l'hyper-sympathicotonie.

5° *Vignes* préconise l'emploi de la voie rectale.

Il y a eu autrefois une mentalité très interventionniste en matière d'avortements. En ce qui concerne les avortements infectés il y a eu dans tous les pays du monde une réaction contre l'interventionnisme. Tout en reconnaissant à l'ablation de débris ovulaires certains mérites, beaucoup d'accoucheurs ont estimé que ces bénéfices ne compensaient pas les risques formidables de diffuser l'infection que comporte cette manœuvre. On en est ainsi venu à se méfier du traitement local dans l'infection post-abortum, comme on s'en méfie dans l'infection post-partum. Cet abstentionnisme n'a d'ailleurs pas acquis droit de cité en France, ainsi qu'en témoignent des discussions récentes à la Société de chirurgie. En Allemagne elle a été défendue avec éclat par *Winter* (Principes du traitement de de l'avortement fébrile. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Leipzig t. 49, N° 51, 21 Décembre 1923, p. 153-156). Celui-ci est tout à fait hostile à l'évacuation par curetage dans les avortements fébriles et de façon constante il aide l'évacuation de l'utérus par l'emploi de quinine. De très nombreux accoucheurs emploient la même technique. Nous n'entreprendrons pas de le citer d'autant plus que ceci s'éloigne de notre sujet.

S. Zocchi (L'action de la quinine sur l'utérus gravide dans la méthode de *Watson*. *Rassegna d'Ostetricia e Ginecologia*, N° 7, Juill.-Sept. 1923, p. 161.) a appliqué la méthode de *Watson* dans différents cas. Le résultat a été que la quinine ne possède pas d'action abortive spéciale. Même dans les accouchements prématurés la quinine en injection ne s'est pas montrée particulièrement active. En revanche, la quinine s'est montrée excellente dans les cas de faiblesse de contraction de l'accouchement à terme.

La technique suivie par *F. J. Browne* (La quinine et la pituitrine dans la provocation du travail. *British Medical Journal*, Londres, 29 décembre 1923.) dans la plupart des cas fut celle conseillée par *Watson*, c'est-à-dire 30 grammes d'huile de ricin à 6 heures du soir, 65 cgr. de chlorhydrate de quinine dans une solution diluée d'acide chlorhydrique par voie hypodermique à 7 heures, un lavement à 8 heures, encore 65 cgr. de quinine à 9 heures et ensuite à minuit. Si, le lendemain matin à 7 heures les douleurs n'ont pas commencé, on fait une injection intramusculaire de 1/2 cc. de pituitrine, répétée toutes les demi-heures jusqu'à commencement du travail ou jusqu'à ce que 3 cc. eussent été donnés. Dans les cas d'insuccès, on recommence au bout de 24 heures.

Cette méthode, employée dans les cas nécessitant une provocation du travail, impossible ou dangereuse à réaliser par voie mécanique (par exemple dans le cas d'écoulement purulent vaginal), a donné quarante cas favorables sur 44, donc 90 % de succès. Tous les insuccès se montrèrent dans les cas où l'on tenta de provoquer un travail prématuré. L'enfant étant mort-né dans quatre cas, mais dans un cas seulement (avec contraction tétanique de l'utérus) cette mort put être attribuée à la pituitrine.

M. Staltscheff (De l'action de la quinine sur l'état gravidique et sur l'accouchement. *Archiv für Schiffs u. Tropen Hygiene*, tome 27, 1923, p. 46-47.) pense que :

1° la quinine donnée à doses thérapeutiques n'agit pas sur l'utérus gravidique et sur le fœtus en tant qu'interruption de grossesse ;

2° que, dans les cas de traitement anti-malarique, les cas d'avortement sont dus à l'hyperthermie de la malaria et non pas à la quinine ; on doit donc toujours traiter la femme enceinte atteinte de malaria avec de la quinine ;

3° la quinine agit très rarement comme provocateur des douleurs. Elle a, par contre, souvent mais pas toujours, une action favorable de renforcement des contractions.

Robert Poschacher (La quinine par voie buccale dans la fausse couche. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 9 août 1923, p. 572-573.) conclut de la façon suivante : toutes les fois qu'on se trouve en présence d'une fausse couche, surtout fébrile, il ne faut jamais avoir recours au curettage avant d'avoir essayé la quinine.

L'auteur administre la quinine en cachets (donc par voie buccale) : quatre doses de 0,25 gr. de sulfate ou de chlorhydrate de quinine, séparées l'une de l'autre par un intervalle d'un quart d'heure. L'effet se produit presque toujours dans les premières

vingt-quatre heures, rarement après. Si l'effet ne se produit pas, de nouvelles doses restent toujours sans résultat.

Pour que la quinine agisse, il faut que l'utérus soit déjà en voie de contraction. Les résultats sont d'autant plus favorables que la grossesse est plus avancée, que la fausse couche a fait plus de progrès et que l'orifice du canal cervical est plus dilaté. Dans la fausse couche incomplète, l'action est d'autant plus incertaine que les fragments placentaires restant dans l'utérus sont plus petits. Même dans les cas défavorables la quinine détermine pour le moins une dilatation du canal cervical, facilitant ainsi le curetage. L'administration, préférable par voie buccale, est exempte de tout danger, les effets secondaires de la quinine étant rares et tout à fait passagers.

Sur 133 cas, l'auteur a eu dans 67 cas de fausse-couches au début 55 % de succès. 27 % de succès partiels et 18 % d'échecs ; et dans 66 cas de fausse-couches incomplètes 30 % de succès seulement.

Le célèbre anesthésiste *J. P. Gwathmey*, et ses collaborateurs *E. P. Donovan*, *J. O. Reagan* et *L. R. Cowan* (Accouchement sans douleur par des produits synergiques. *American Journal of Obstetrical and Gynecology*, Saint-Louis, N° U.S.A. 6, 1923, p. 456-466.) a préconisé une méthode d'accouchement indolore qui comporte divers ocytociques pour annihiler ce que les anesthésiques peuvent avoir de nuisible pour la contraction. Il procède de la façon suivante :

au cours de l'accouchement, le col étant dilaté à deux doigts, il fait d'abord une injection souscutanée d'une solution de 25 % de sulfate de magnésie avec 1 cgr. de morphine. Si nécessaire, on répète de une à trois fois le sulfate de magnésie, mais sans morphine. Une à deux heures plus tard, ils donnent un lavement dans la position latérale de 120 gr. composé de bromhydrate de quinine 0,60, alcool 7 gr. 50, éther 75 gr., huile d'olive 30 gr. L'anal-gésie commence une demi-heure à une heure après l'injection. Les auteurs ont eu de très bons résultats dans 96 % des cas, sans aucune complication qui puisse être imputée à la méthode.

E. Bovin (Traitement de l'avortement fébrile incomplet. *Hygiea* Stockholm, 85, 31 déc. 1923, p. 993.) observe, comme *Winter*, que l'administration fréquente de quinine par voie buccale provoque souvent la terminaison spontanée de l'avortement, laquelle est préférable à l'intervention dans les cas d'avortement fébrile incomplet.

Henrard (A propos de l'application de la thérapeutique clinique dans les cas d'avortement fébrile. *Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie* Berlin, tome LXIII, fasc. I mai 1923.) aboutit aux conclusions suivantes :

1°) au cas d'un avortement (à n'importe quel stade) qui s'accompagne de fièvre, il faut recommander l'administration de quinine par « trois voies » c'est-à-dire en employant une solution de bichlorhydrate de quinine à 25 % dans deux centicubes par injection intraveineuse (injectée très lentement) et autant par voie intramusculaire (de préférence à la face externe de la cuisse avec application d'une compresse imbibée d'alcool après la piqure pour prévenir les escharres) et simultanément deux comprimés à 0 gr. 25 de chlorhydrate de quinine par la bouche ; ce mode d'administration a donné de bons résultats dans 36 cas sur 45 (donc les 4/5) d'avortements fébriles en évolution et dans 21 cas sur 40 (donc 52 % de rétention placentaire consécutive aux fausses couches ;

2°) dans les cas de rétention de petits débris placentaires, la quinine échoue ;

3°) même dans les cas d'échec, la quinine garde sa valeur d'adjuvant du travail et du décollement partiel du placenta, et, en contribuant à la bonne dilatation du col, ce médicament facilite singulièrement l'extraction digitale du contenu utérin ;

4°) il arrive parfois de fortes hémorragies après administration de la quinine, probablement à cause d'un décollement partiel. Essayer alors l'ergotine, 1 cc. avant de procéder à l'évacuation de l'utérus ;

5°) les suites d'avortement même fébriles, évoluent très rarement vers les complications après l'administration de quinine.

Joseph Lovrich (Le traitement conservateur dans l'avortement, *Munchener Medizinische Wochenschrift*, Munich, 5 Octobre 1923, p. 1249.) démontre les avantages d'un traitement conservateur dans les cas d'avortement et surtout dans les cas fébriles, à cause des risques de complications infectieuses graves après des traitements actifs (curettages). Les complications se rencontrent très rarement dans les cas traités seulement avec la quinine. Son procédé est le suivant : il donne, dans l'avortement en évolution ou incomplet, de la quinine ; pas plus d'un gramme dans les premières vingt-quatre heures. Suivant la méthode de *Herff*, il donne plus tard, à parties égales, la quinine associée au véronal, toutes les demi-heures une dose de 0 gr. 20. Ou bien il divise un gramme de quinine en 5 doses de 0 gr. 20 avec véronal en quantités égales, qu'il donne également toutes les demi-heures. Quand la quinine commence à provoquer des douleurs, il donne alors de l'extrait hypophysaire. L'auteur a employé la quinine dans 170 cas avec un succès presque constant. Les suites d'avortement étaient rarement fébriles, même dans les cas avec fièvre avant ou pendant l'avortement. Les rares hémorragies dues au décollement du placenta doivent être traitées par l'extrait hypophysaire.

Stake (Action de quelques alcaloïdes de quinquina sur l'innervation motrice sympathique de l'utérus. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 954.) a observé sur l'utérus isolé du Cobaye, conservé vivant dans un bain de Tyrode, un renforcement de l'automatisme utérin et, parfois, une augmentation de la tonicité avec des concentrations faibles de la quinine, tandis que des concentrations plus fortes avaient comme conséquence un arrêt et, quelquefois même, une absence complète de réponse à l'excitation par le chlorure de barium. Les effets de l'adrénaline sont inversés à cause d'une parésie des organes nerveux terminaux de l'innervation motrice-sympathique, alors que l'innervation sympathico-inhibitrice demeure indemne. Il en conclut à une action paralysante de la quinine sur le sympathique de l'utérus.

Gellhorn (Can quinine kill the foetus in utero. *Amer. journ. of Obst. and Gyn.*, 1927, T. XIII, p. 775), a rapporté une observation personnelle dans laquelle une dose usuelle de quinine fut suivie de la mort du fœtus in utero. Il fut expulsé 17 jours après sa mort tout macéré. Il n'y avait pas d'autre cause de mort fœtale possible, les signes de la mort intrautérine s'installèrent promptement après l'ingestion de la quinine et il est évident qu'elle en était la cause. Deux cas semblables ont été rapportés par d'autres auteurs. Il faut donc se garder d'administrer trop (?) de quinine.

Commandeur (Dystocie due aux parties molles maternelles. in *La pratique de l'art des accouchements*. Publié sous la direction de A. Brindeau, t. III, p. 244, Paris 1927.) rappelle que la quinine a des propriétés ocytociques incontestables, mais que son action est inconstante et elle ne serait pas sans inconvénient.

L. Demelin dont les travaux sur le muscle utérin font autorité et ont, sur bien des points, renouvelé la manière de concevoir le mécanisme de l'accouchement, a, dans son livre : *De la contraction utérine et des dyscinésies corrélatives* (Paris 1927) étudié l'action de la quinine. Celle-ci, dit-il, à certains égards, se place aux antipodes de l'ergot, malgré des vertus accélératrices semblables à première vue. Elle renforce, en effet, les contractions languissantes, sans jamais aller jusqu'à la contracture, sauf peut-être à doses très toxiques et menaçant la vie. Son influence s'exerce directement sur la fibre utérine. La variabilité des résultats provient de plusieurs conditions dont voici les principales :

1°) l'absorption réalisée ou non du médicament : il convient de renoncer à la voie digestive et de recourir aux piqûres ; les injections intramusculaires sont préférables aux injections intra-veineuses, sauf chez les paludéennes ;

2°) la sensibilisation ou maturation préalable de la fibre uté-

rine ; la drogue se montre sans effets bien nets au début du travail et *a fortiori* pendant la grossesse, quand il n'y a encore aucune mise en train ; on ne craint guère la quinine en tant qu'abortif ;

3°) la dose employée : les quantités prescrites, le plus souvent (1 à 2 grs. par 24 heures) semblent plutôt inhibitrices surtout si elles s'adressent à des contractions spontanément vigoureuses et régulières (*Vignes*) ; les doses faibles sont plus sûrement accélératrices (0 gr. 05 à 0 gr. 10 par dose, renouvelées trois à quatre fois dans les 24 heures), s'il y a hyposystolie avec hypertonicité intercalaire ; la quinine est un hyposthénisant ; elle abaisse le tonus ; si, spontanément, primitivement, le tonus est bas, la quinine est inhibitrice : elle diminue alors ou suspend les contractions, parce qu'elle déprime un tonus déjà fléchissant et offrant une base en quelque sorte mouvante aux oscillations contractiles. De même elle est inactive quand on l'emploie trop tôt, parce qu'à ces époques précoces, en raison d'une maturité imparfaite, la contractilité tonique est normalement faible. La quinine est inefficace encore lorsque le sympathique est insuffisant, comme chez les hypervagotoniques.

En somme l'alcaloïde calme les spasmes plutôt qu'il ne les provoque ; il abaisse un tonus intercalaire trop élevé, et, par là, régularise le travail, en rendant de la hauteur à l'ordonnée des contractions ; il est le médicament par excellence de l'hyposystolie par hypertonicité, surtout sans excès notable de liquide ; il est indiqué par les douleurs énervantes qui persistent dans l'intervalle des contractions.

Par voie de piqûres intramusculaires, le soluté aqueux de formiate à 1/20 offre le double avantage d'être indolore et d'injecter le sel le plus riche de quinine. Chaque centimètre cube contiendra 0 gr. 05 de formiate.

Vignes (Le paludisme en pratique obstétricale. *Le Progrès Médical*, 11 août 1928.) après avoir rappelé que la gestation ne confère aucune immunité pour le paludisme, qu'elle est capable au contraire de le réveiller, d'en modifier le type des accidents, et de le rendre plus sévère, discute l'influence du paludisme sur la gestation, ce qui est plus important pour notre sujet. Il constate que le paludisme peut n'avoir aucun effet sur la gestation même, chez les femmes qui n'ont point été traitées, mais qu'il détermine souvent l'interruption de la gestation, l'avortement et plus souvent encore l'accouchement prématuré. Le paludisme n'a pas d'influence en général sur l'accouchement. L'expérience montre que, si une femme devient enceinte, il faut lui administrer de la quinine absolument comme si elle n'était pas enceinte. On ne compte plus les cas où un traitement quininique énergique a

enrayé une menace d'avortement. Mais on discute encore pour savoir si la quinine employée chez une femme paludéenne peut déterminer un avortement. Le fait est probable ; car on a observé des cas dans lesquels sitôt faite l'injection souscutanée de quinine, l'avortement s'est déclaré, alors qu'aucune menace ne paraissait exister auparavant. Il semble, donc, bien démontré que, chez certaines femmes prédisposées, la quinine est un abortif ; mais il faut reconnaître aussi que certains cas d'avortement sont dus à l'intensité de la maladie paludéenne et non au médicament. En pratique, les avortements dus à la quinine sont trop peu fréquents pour contre-indiquer l'emploi de ce précieux antiabortif.

H. Fredericq et Mme Lopicque (Arch. Inter. de Physiol. 1927, t. 28, p. 21. Note de *Florin* dans les C. R. de la Soc. de Biologie. 1928, N° 11, p. 872.) ont vu que la quinine à 0,5 %, sans action sur la chronaxie du gastrocnémien, allonge celle du myocarde et de façon encore plus marquée celle du pied de l'escargot. Le chlorhydrate de quinine à 0,5 pour 1000 produit un allongement très marqué de la chronaxie du cloaque isolé. La rhéobase est en général augmentée. Mais si on fait agir des doses à concentration plus faible, l'action sur la chronaxie est différente. Le chlorhydrate de quinine à 1 pour 1000 réduit la chronaxie. La rhéobase varie de façon inconstante.

Torleif Tortland (Fetal Mortality after the induction of labor by castor oil and quinine. *J. of the Americ. med. Assoc.*, 14 avril 1928.) rapporte un cas d'idiosyncrasie après administration d'huile de ricin et de quinine.

Une primipare de 30 ans, sans antécédents pathologiques, reçoit 60 cc. d'huile de ricin et 0 gr. 65 de sulfate de quinine. Deux heures après, elle présente des céphalées, bourdonnements d'oreilles, une dyspnée, du gonflement au niveau de la face et des extrémités ; la peau est rouge pourpre et la température est à 104 Fahrenheit. La malade affirme avoir ressenti des mouvements brusques du fœtus. Seize heures après la prise de la quinine elle accoucha d'un enfant de 3 kg. 8, à l'aide d'un forceps. Cet enfant était mort-né. A l'examen, on ne trouvait pas d'air dans les poumons, mais seulement du sang dans les deux sacs pleuraux, dans le péricarde et le péritoine. Pas de signe de pneumonie. On voit, donc, que l'emploi de la quinine pour provoquer le travail n'est pas sans danger. Il est probable que la quinine cause la mort fœtale chez des femmes à idiosyncrasie quininique. Il est connu que la quinine est un poison protoplasmique et on peut s'expliquer qu'elle puisse provoquer la mort du fœtus, en entrant dans sa circulation sanguine.

Chopra, David et Dikshit (Action des alcaloïdes du quinquina

sur l'utérus. *Indian Journal f. Med. Research*, 1928, t. XV, p. 571.) ont étudié l'action ocytotique de la quinine, laquelle n'existerait qu'à terme.

Hochne (Idiosyncrasy toward quinine. *Zentralblatt f. Gyn.*, 17 mars 1928.) ayant employé la quinine en injections intramusculaires chez une quartipare de 34 ans, réussit à provoquer le travail au bout d'une demi-heure et l'accouchement trois heures et demie plus tard. Deux heures après, il s'est produit une éruption avec prurit, hyperthermie et dyspnée qui dura une semaine, se termina par une desquamation et laissa des séquelles pendant un mois encore.

Dilling (A preliminary Investigation of fetal deaths following quinine Induction. *Journ. of obst. and Gyn. Brit. Emp.*, été 1929.) sur 765 femmes ayant reçu la quinine, a constaté 8 cas de mort de fœtus, dû au médicament, donc dans 1,04 % de cas. On ne peut voir aucun effet de la quinine sur les enfants survivants du point de vue de leur nutrition et leur courbe de poids. La présence de quinine dans le fœtus du Cobaye, dont les mères ont reçu de la quinine, n'a pas été observé, pas plus au niveau du foie et des reins d'un enfant. Toutefois on a démontré la présence de quinine (0,015 %) dans les urines des enfants nés six à douze heures après la dernière prise de quinine par la mère.

Manoussakis (Méthode pour éviter les troubles quiniques de nature idiosyncrasiques. *La Presse Médicale*, 1930, p. 608.) rappelle des observations d'hypersensibilité à quelques mlgrs. de quinine, donnant des érythèmes hyperpyrétiques graves ou de l'hémoglobinurie. Il montre par quelle expérience il est arrivé à cette constatation, que la quinine est bien supportée par les intolérants, à condition que la dernière dose absorbée ne soit pas complètement éliminée au moment de la nouvelle injection ou ingestion. Tel malade réagissant fortement à 2 grs. en tolère le lendemain 25 et 40 le jour suivant par doses quotidiennes ; après un intervalle de 48 heures, la réaction se produit à nouveau.

E. S. Sadler, W. J. Dilling et A. A. Gemell (Investigation into death of child following Induction of labor by means of quinine. *Journ. of Obst. and Gyn. of Brith. Emp.*, Automne 1930, p. 529.) ont retrouvé la quinine dans le placenta (à 1/66.000) et dans le liquide amniotique (1/10.000). On en trouve aussi dans les tissus du fœtus (1/50.000, jusqu'à 1/100.000). Cela peut avoir des effets toxiques. Il est probable que la mère réabsorbe lentement la quinine absorbée par le fœtus. D'autre part, l'excrétion urinaire de quinine par le fœtus est peu marquée. Il y a, par ce fait, possibilité d'intoxication. La présence de méconium dans le liquide

amniotique est particulièrement fréquente. On a pu supposer que c'était par action de la quinine sur les muscles intestinaux, mais l'examen histologique tend à admettre qu'il s'agit d'asphyxie intra-utérine. Les expériences sur des utérus isolés ont montré que la quinine agit mieux sur l'utérus gravide, que sur l'utérus non gravide. Mais, même sur l'utérus gravide, l'action est inconstante. La quinine chez la femme ne provoque du travail que sur des utérus absolument à terme. Elle agit bien pour renforcer les contractions utérines sans risque de contracture cervicale.

Drs. M. A. Cassidy, J. H. Hedley et Mrs. R. H. O. B. Robinson (Saint Thomas's Hospital Reports. Londres Imprimerie Adlard and Son, Limited, 21 Hart Street, WCI 1930.) apportent une statistique intéressante sur la provocation de l'accouchement prématuré par la quinine et l'huile de ricin. Dans 18 cas où on a essayé l'accouchement prématuré par l'huile de ricin et le sulfate de quinine, vingt-sept accouchements se sont produits dans les 24 heures, vingt-neuf accouchements dans les 2 à 3 jours, douze accouchements dans les 4 à 5 jours, cinq le 6^e et le 7^e jour.

Gemell (J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1930.) donne de la quinine aux parturientes. La concentration maxima dans leur sang se fait entre six à douze heures après la première dose (il donne trois doses en tout). La quinine est excrétée par le placenta (1/66.000), le liquide amniotique (1/10.000), elle a été trouvée dans les tissus fœtaux (1/50.000 et 1/100.000). Il peut y avoir accumulation de la quinine. La présence de méconium dans le liquide amniotique est plus fréquente après administration de la quinine, mais il n'est pas évident malgré cela que la quinine soit un stimulant intestinal du fœtus. La quinine ne prédispose pas à l'ictère des nouveau-nés. La quinine est-elle une cause de mort intra-utérine du fœtus ? Il paraît que non.

Jean (Du déclanchement médical du travail. *Normandie Médicale*, février 1930.), pendant deux années, a expérimenté le déclanchement médical du travail dit « procédé américain ». Il administre, d'abord, trente grammes d'huile de ricin, puis au moment où le purgatif commence à faire effet, il donne à 10 minutes d'intervalle deux cachets de sulfate de quinine de 0 gr. 50. Dans douze cas où cette méthode a été appliquée la femme est toujours entrée rapidement en travail, sauf deux exceptions ; une fois le travail ne s'est déclanché que le lendemain, l'autre fois le purgatif seul a suffi pour faire entrer la femme en travail. Les indications de la méthode sont la rupture prématurée des membranes, la postmaturité et la nécessité de faire l'épreuve du travail. Contre-indications : cardiaques, rénales, femmes ayant des cicatrices utérines et présentations vicieuses du fœtus.

G. W. *Theobald* (Malaria Woman and quinine. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, t. 23, N° 10, août 1930.) remarque qu'on déconseille beaucoup trop souvent la quinine chez les gestantes. Qu'il y ait grossesse ou non, les maladies nécessitant un traitement quininique doivent être énergiquement traitées. *Theobald* a l'habitude de donner de la quinine chez les femmes à terme quand, pour une raison ou pour une autre, il est nécessaire de hâter les choses. Il prescrit, alors, deux ou trois doses de 60 cgr. de quinine à trois heures d'intervalle, 60 grammes d'huile de ricin après la troisième dose de quinine et enfin un lavement abondant suivi d'un bain chaud ; parfois il ajoute à cela un peu de pituitrine. Sur 52 cas, il n'a eu que 6 succès. Bien que la quinine augmente l'énergie des contractions utérines de la grossesse qui surviennent toutes les vingt-cinq minutes à partir de la douzième semaine, l'auteur n'a réussi qu'une seule fois à provoquer ainsi l'accouchement avant terme à la 32^e semaine.

Dans les cas observés par *Theobald*, la quinine n'a pas eu de mauvais effet sur le fœtus. Aucun cas d'avortement ou d'accouchement prématuré n'a été observé non plus chez un nombre considérable de gestantes traitées pour paludisme.

Au cours de la discussion qui suivit cette communication, *Weber* remarque que la quinine est souvent employée comme abortif, mais apparemment sans succès. La question devrait, cependant, être étudiée. *Manson-Bahr* remarque également, qu'on a eu tort de déconseiller la quinine dans la gestation, et que c'est le plus souvent le paludisme et non pas la quinine qui cause l'avortement. En tout cas, il a vu mourir des femmes enceintes du paludisme, parce qu'on leur avait refusé de la quinine. *Carmichael Low* a fait des observations analogues. *Prout* pense que la quinine à titre prophylactique est utile dans les contrées très impaludées et permet de supporter mieux le climat ; mais, toutefois, que cette substance trouble la menstruation. Pour éviter l'action de la quinine sur l'utérus il prescrit en même temps du bromure.

Mitchell (The use of quinine in normal labor. *Brit. med. jour.* 25 Janvier 1930, p. 144.) emploie la quinine avant l'accouchement pour préparer le muscle utérin à un meilleur travail. Il administre de petites doses de quinine trois semaines avant la date probable de l'accouchement. Ces doses sont très bien tolérées. Toutefois des crampes abdominales nécessitent parfois la réduction de la dose. La contraction utérine est presque toujours bonne après un tel traitement.

Fournier (Le déclenchement du travail par la quinine et l'extrait hypophysaire. *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gy-*

nécologie. N° 5, p. 439, Mai 1931.) a provoqué dix-neuf fois le déclanchement du travail par la quinine associée à l'extrait hypophysaire. Il a eu 17 succès. Les indications étaient les suivantes : gros enfant (4 cas) ; rupture prématurée des membranes (5 cas), pyélonéphrite ayant résisté à tout traitement médical (1 cas), bassins limites (7 cas). Cette méthode qui peut être d'un grand secours dans tous les cas où il faut évacuer rapidement l'utérus, ne demande qu'une instrumentation rudimentaire.

En voici la technique : à huit heures lavement et 0 gr. 50 de quinine ; à 8 heures et demie, neuf heures et neuf heures et demie chaque fois 0 gr. 50 de quinine ; à neuf heures et demie un quart de centicube d'extrait hypophysaire en injection souscutanée. A 10 heures, un quart de centicube de cet extrait et ainsi toutes les demi-heures, huit fois en tout si cela est nécessaire. Il s'agit, donc, de doses faibles mais répétées. Le travail a été déclanché, en moyenne, dans les cas favorables après la huitième injection, c'est-à-dire qu'à partir de ce moment, les douleurs se suivaient régulièrement et que l'orifice du col présentait une dilatation de la grandeur d'un franc. Dans quatre cas, il fut nécessaire de recommencer la tentative ; jamais l'auteur n'a fait un troisième essai. Contre-indications : ce sont celles de l'extrait hypophysaire, c'est-à-dire maladies de cœur et des reins, hypertension artérielle, cicatrice utérine, présentation vicieuse, disproportion. L'auteur n'a jamais observé de contracture, ni aucun accident pendant ou après le traitement.

Schübel (*Pharmakologische Grundlagen für die Wirkung des Chinins auf die Gebärmutter. Münch. Med. Woch.* 2 octobre 1931, t. 78, N° 40, rappelle que l'action de la quinine sur l'utérus est fonction de la voie d'introduction de ce médicament dans l'organisme et de la dose employée. C'est un médicament excitant ou inhibant du sympathique. Sur un utérus de lapin isolé, les faibles concentrations sont excitantes alors que les concentrations élevées déterminent rapidement une paralysie. Les phénomènes sont différents cependant lorsqu'on envisage des organes à innervation plus complexe, tels que le cœur et l'œil. En pratique obstétricale, la quinine doit certainement être utilisée à dose moins élevée qu'il n'est actuellement d'usage. Un à deux milligrammes de chlorhydrate de quinine par kilogramme de poids en injection intramusculaire suffisent pour déclancher le travail en une à deux heures. Il y a d'ailleurs intérêt à employer des solutions aussi concentrées que possible (à 25 %) et certaines préparations spécialisées fournissent à ces points de vue des résultats très satisfaisants. L'injection intramusculaire plus vite et plus complètement résorbée permet une précision posologique plus grande que les autres voies d'introduction. Des petites quantités de quinine

sensibilisent l'utérus vis-à-vis d'excitations chimiques et mécaniques, et en particulier les extraits de lobe postérieur d'hypophyse deviennent actifs à doses minimales, habituellement insuffisantes. Les recherches pratiquées sur l'utérus gravide de chatte ont montré que l'excès de quinine paralysait l'utérus de telle façon, qu'il ne réagissait plus ou très faiblement à l'injection ultérieure d'hypophyse. Cette inhibition disparaît après élimination de la quinine et un travail intense peut lui succéder. Il est probable que la quinine est fixée durant la grossesse et le post-partum par les filets terminaux du plexus hypogastrique et par la musculature utérine. L'influence de la médication quininique est, d'ailleurs, modifiée par l'action des glandes endocrines et comporte également des variations en rapport avec le milieu humoral (ionique). En outre, l'action vasodilatatrice du médicament et les modifications du système nerveux végétatif auquel il commande ont une importance non négligeable selon que le sujet sera plutôt sympathico ou parasympathico-tonique, ses réactions seront donc différentes, et ces facteurs individuels expliquent maintes variations dans les résultats obtenus. Dans plusieurs cliniques gynécologiques, l'action plus constante et plus efficace de la quinine à petites doses sur le travail, a paru nettement supérieure à l'utilisation des doses élevées et répétées autrefois employées. Il est probable aussi que l'emploi judicieux de combinaison de quinine et de lobe postérieur d'hypophyse permettra de diminuer les doses de ces deux médicaments, tout en obtenant de meilleurs résultats.

Von Bösze (Die Anwendungsmöglichkeiten des Chinins in der Geburtshilfe mit besonderer Rücksicht auf die Darreichung per rectum. *Zentral. für Gyn.* 1931, N° 45, p. 3255.) remarque que la quinine est employée surtout dans le traitement de l'avortement et de l'accouchement prématuré. Ce médicament se montre, alors, capable de stimuler les contractions si l'utérus est déjà, pour une raison ou pour une autre, prêt à se contracter. Il a utilisé ces médicaments dans 200 cas sous forme de suppositoires de 0 gr. 30 à 0 gr. 50. Il donne le matin à jeun de l'huile de ricin, puis un bain de quinze minutes à 40 degrés et un lavement, et administre la quinine à partir de dix heures : toutes les demi-heures 30 cgr. répétés au maximum sept fois. Une demi-heure après la dernière dose de quinine, il donne toutes les demi-heures une injection de 0,5 cc. d'une préparation de lobe postérieur d'hypophyse jusqu'à la dose de six cc. Il n'a jamais constaté d'inconvénient avec ce traitement qu'il a employé en outre dans 10 cas de septicémie puerpérale, 38 cas d'avortement septiques, 75 cas d'avortements incomplets, 30 cas de fièvre au cours de la gestation, à cause d'une rupture prématurée des membranes, etc. Il

remarque que la quinine a une légère action anesthésiante par voie rectale, elle est absorbée plus lentement que dans l'estomac, mais son action n'en est pas moins très puissante.

Joao Peres (Tratamento do paludismo pela quinina nas mulheres grávidas. *Revista de Gynecologia e d'Obstetricia*, année XXV, N° 6, juin 1931, p. 221) étudie l'action de la quinine et l'influence du paludisme chez la femme enceinte. Fondé sur quelques observations personnelles recueillies dans une région impaludée du Brésil et sur quelques indications bibliographiques, il arrive aux conclusions suivantes :

1°) le paludisme peut provoquer l'avortement ;

2°) la quinine n'est pas abortive ;

3°) dans certains cas la quinine est incriminée d'avoir fait avorter les femmes enceintes paludiques ; mais en vérité c'est la dose insuffisante qui a permis au paludisme de se développer et de produire l'interruption de la grossesse ;

4°) ces faits sont surtout évidents dans les formes quininorésistantes du paludisme.

Sichel (Surg. Gyn. and Obst., Novembre 1931.) a vu que l'huile de ricin, l'hypophyse et la quinine, influencent le travail dans 96 % des cas. Ils n'ont aucune influence sur la mortalité maternelle ou fœtale. Il a noté des succès dans 320 cas où la tête s'est trouvée engagée et le col dilaté.

Saphra. (Dosierung des Chinins in der Geburtshilfe. *Med. Welt*. 1931, N° 49.) estime que la dose ocytotique *per os* doit correspondre à 0 gr. 20 de chlorhydrate de quinine en une fois et ne pas dépasser en total 0 gr. 80. Si l'on veut employer une autre voie, les injections doivent être faites par voie intramusculaire ; car les injections souscutanées pouvant donner des infiltrations douloureuses. La dose des injections doit se trouver entre 0 gr. 15 et 0 gr. 20.

Fiolle, Gary et Poursine ont constaté une série de nodules d'oxalates et phosphates tricalciques, développés dans le tissu cellulaire de l'abdomen, bien des années après l'administration sous-cutanée de la quinine.

Giuseppe Paci (Il chinino nella gravidanza e nel parto. *La Rassegna di Clinica Terapia e Scienze Affini*, mars-avril, 1932, p. 114.) a part trois observations sur 117 (52 à terme, 49 en travail, 16 gestantes), peut affirmer que la quinine sous la forme d'injection intraveineuse de 0 gr. 20 puis 0 gr. 80 de chlorhydrate de quinine) n'a agi ni comme abortif ni comme nettement excitatrice des contractions de l'utérus. Si, dans de rares cas, son action excitatrice se montre, elle est toujours relativement faible

et combinée à d'autres facteurs : prédisposition, états morbides, etc. Quant à la stimulation des douleurs qu'elle exerce à doses d'une certaine importance et intraveineuses, elle est minime et insuffisante. Cela ne constitue pas le début de contractions vraies et propres, encore que légères, susceptibles de s'acheminer ou de commencer un travail d'accouchement ou de provoquer un avortement.

Dernièrement, *Mayer Dodek* (Surgery, Gyn and Obst., 1932, Juillet, p. 45.) a publié une série de tracés, où l'on voit que l'intensité des contractions augmente en raison de l'administration de la quinine, sans influencer de façon sensible l'évolution du travail de l'accouchement.

Morimoto (Relation between the action of quinine to the Rabil uterus in situ and the suprarenal capsule. *Japanese Journ. of Obst. and Gyn.* Vol. XV, décembre 1932, N° 6.) se proposait de vérifier l'action de la quinine sur l'utérus de lapine normale. Il confirme les travaux de *Cushny*, *Kehrer*, *Kurdinowski* et *Hara*, d'après lesquels la motilité utérine est accélérée par injection intraveineuse de quinine. En injectant 1/10 de milligramme par kg., il a eu une accélération dans 4 cas sur 5. En injectant 5/10 de millig. l'accélération a été très marquée. Il a ensuite essayé l'action après énérvation de l'utérus et, en injectant les doses qui, dans l'expérience précédente, avaient eu un effet net, il n'a eu aucun effet d'accélération. Il a essayé, ensuite, l'action de la quinine après surrénalectomie et, là encore, il n'a pu obtenir aucun effet. Il en conclut que l'action de la quinine est centrale et non périphérique, nerveuse et non musculaire.

Juan Léon et *Jorge Diradourian* (Accion de las inyecciones de quinine sobre el útero en trabajo. *Communication de la Société d'Obstetricia y Ginecologia de Buenos Aires*, 22 Septembre 1932.) ont étudié, sur seize femmes en travail, l'action des injections intramusculaires de sulfate et de chlorhydrate de quinine (Solution de 25 % doses entre 0 gr. 12 et 0 gr. 75) sur la dynamique de l'utérus, à l'aide de l'hystérodynamographie externe (pratiquée avec le dispositif du Pr. Beruti) et tirent les conclusions que nous allons résumer.

En général, on remarque une influence peu accusée sur la dynamique du corps de l'utérus : légère augmentation de l'intensité et de la fréquence des contractions et, parfois, régularisation du rythme ; cette action est nulle chez quelques parturientes.

Dans les graphiques on ne constate pas l'abaissement de l'abscisse des pauses.

Par contre, dans plus de la moitié des cas les injections de quinine font progresser avec une notable rapidité la dilatation du col, comme si elle possédait un pouvoir antispasmodique sur lui. Chez des parturientes à contractions particulièrement irrégulières et des oscillations accentuées de l'utérus, elles agissent presque toujours peu efficacement, troublant encore plus la dynamique et causant de la souffrance au fœtus par hypersystolie et hypertonie. On peut les essayer dans les insuffisances relatives ou absolues, primitives ou secondaires des contractions utérines, et encore dans les anomalies de la dynamique caractérisées par un léger état spasmodique du col.

Elles se trouvent spécialement indiquées durant la période de dilatation ; le résultat étant plus constant quand l'orifice cervical dépasse deux centimètres.

Durant la période d'expulsion, les préparations d'hypophyse leur sont incontestablement supérieures.

Dans la délivrance, en raison de la quinine, la mauvaise rétraction de l'utérus est relativement fréquente.

Les expériences des auteurs n'autorisent donc pas maintenant l'emploi des injections de quinine dans l'hyposystolie avec hypertonie, alors qu'on dispose aujourd'hui de moyens plus adéquats à ces états.

Herbert Legiehn (Combinaison d'ocytociques. *Monasch. f. Geb. und Gyn.*, Juillet 1932.) considère que, du point de vue pharmacologique, les indications pour les divers médicaments ocytociques sont nettement à différencier : la quinine pour provoquer les douleurs dans la période de dilatation (dans cette période, tous les autres médicaments ne peuvent entrer en ligne de compte, que de façon infime) ; l'hypophyse est indiquée dans la période d'expulsion, et l'hypophyse, les préparations d'ergot de seigle et le gravitol sont utiles dans les suites de couches et dans les hémorragies tardives causées par atonie utérine. L'association de la quinine avec l'hypophyse, comme l'auteur l'a constaté expérimentalement, peut quelquefois amener de la contracture ; elle n'est pas à conseiller de ce fait.

Conclusions

Provocation de l'avortement ou de l'accouchement prématuré. Rayer en 1844 et Petitjean en 1845 ont les premiers, formulé la notion que la quinine peut exercer une action abortive ou peut provoquer un accouchement prématuré. Il faut tenir compte en dehors des faits observés par ces précurseurs et par bien d'autres observations de la croyance bien établie du public à l'action abortive de la quinine. Si cette action n'est pas constante, elle semble bien exister dans certains cas.

Pourtant l'action abortive n'est pas admise par tous les auteurs et Delieux de Savignac, le premier, en formula une interprétation souvent reprise, c'est à savoir que c'est la malaria qui cause les avortements et non la quinine. Certains auteurs ont été plus loin dans cette voie et, pour eux, la quinine ne serait pas abortive pour les paludéennes, comme par l'effet d'une grâce d'état, et peut-être, favoriserait les avortements chez les non paludéennes.

En réalité nous devons retenir de tout ceci que l'action de la quinine est inconstante. Comment expliquer cette inconstance :

1° il ne s'agit pas d'intoxication : on a vu des cas où la quinine a exercé une action toxique et n'a pas provoqué l'avortement (Sees). Une observation de Bergeron et Proust tend à prouver que le fait d'une idiosyncrasie à la quinine ne condamne pas *ipso facto* à l'avortement ;

2° Cochrane, Connitzer introduisirent l'idée qu'une prédisposition est nécessaire pour permettre à l'action abortive de s'exercer, c'est une notion à retenir et à préciser.

3° Certains auteurs ont pensé que la quinine agissait seulement au début de la grossesse avant la coalescence des caduques.

Pour provoquer l'accouchement prématuré, on a essayé d'associer la quinine à d'autres médicaments. Reed a proposé d'associer la quinine à l'huile de ricin pour provoquer l'accouchement prématuré. Latzko semble avoir été le premier à préconiser d'associer les effets de l'extrait hypophysaire à ceux de la quinine ; pour Schübel, la quinine sensibilise le muscle utérin à l'action de l'hypophyse. Watson proposa de provoquer l'accouchement prématuré par l'association de la quinine, de l'extrait hypophysaire et de l'huile de ricin. Cette méthode est très employée actuellement

et assez souvent avec succès, du moins chez les femmes qui ne sont pas loin du terme.

Action ocytocique. Petitjean, en 1845, le premier, parle d'une action **ocytocique**. Cette action ocytocique n'est pas admise par tous les auteurs. D'autres, tel Burdel, la considèrent comme n'étant nullement spécifique : elle serait tout simplement, le résultat d'un coup de fouet très banal de tout l'organisme.

En réalité, cette action ocytocique existe mais elle est inconstante. Il faut, donc, s'appliquer à trouver les causes de cette inconstance :

1°) la quinine est inagissante quand on l'emploie trop précocement dans le travail (Rübsamen) ;

2°) pour Magnin, la quinine agit d'autant plus sur la contractilité que la femme est plus près du terme ; c'est un fait très général qui s'est vérifié, depuis, pour tous les ocytociques employés actuellement ;

3°) la différence des doses explique les différences d'action : pour Acton, à la concentration de 1 pour 150.000 dans le sang (ou à la dose de 0,05 pour la quantité totale de sang), la quinine renforce les contractions ; à une concentration inférieure, elle est inagissante ;

4°) la variété des voies d'introduction de la quinine explique certaines variétés d'action ;

5°) à la notion d'une action ocytocique qu'avait émise Petitjean, Lewis a substitué la notion féconde d'une action correctrice sur les anomalies de la contraction. Il montre que la quinine n'a aucun effet sur l'inertie vraie et qu'elle est efficace dans des cas qu'aujourd'hui nous appellerions arrêt du travail par contracture. Mais cette interprétation n'est pas admise de tous et même, pour Franz, la quinine n'agirait que dans l'inertie primitive ;

6°) pour Schübel, les différences d'action tiennent à l'état différent des endocrines et des ions.

7°) Kehrer signale l'antagonisme entre l'action qu'exerce la quinine, et l'action de l'adrénaline, — cette action sympathicomimétique bien connue. Or, H. Vignes a insisté sur cette action anti-sympathique de la quinine. Pour lui, l'hypersympathicotomie est un facteur de contracture et ce qui combat l'hypersympathicotomie combat la contracture. Dans le même ordre d'idées Stake signale que la quinine inverse l'action de l'adrénaline.

Le mode d'action de la quinine est discuté. Beaucoup se contentent d'affirmer que la quinine renforce les contractions. H. Vignes interprète les faits qu'il a observés et où la quinine a été

agissante comme dus à une diminution du tonus ; cette baisse du tonus donne l'impression que les contractions sont plus énergiques, et en fait, elles sont plus agissantes. Pour Diradourian, la quinine n'abaisse pas le tonus, mais elle agit sur le spasme du col.

Contrairement à la théorie de H. Vignes, les faits cliniques de Schwaab, les graphiques de Kurdinowski donnent lieu de croire que dans certaines conditions la quinine augmente le tonus utérin.

Parmi ces conditions, il faut envisager la concentration. Pour Acton, les doses où la quinine exerce une action tétanisante sur l'utérus sont proches des doses toxiques.

Action sur le fœtus de la quinine employée comme ocytotique. Porak a vu des cas où il a pu penser que la quinine avait été nocive pour le fœtus et divers auteurs ont observé des cas analogues. Pourtant, dans bon nombre de cas, on peut se demander avec Runge si l'action nocive pour le fœtus n'est pas plus qu'à la quinine elle-même, imputable à la longueur de l'accouchement, laquelle longueur a amené à employer la quinine. Dilling discute la question du passage transplacentaire de la quinine. Pour Sadler et Dilling, les fœtus morts ont succombé par asphyxie.

La quinine dans la délivrance. Certains accoucheurs ont préconisé l'emploi de la quinine pour favoriser l'expulsion placentaire, soit à terme, soit après avortement.

La quinine dans les suites de couches et d'avortement. Campbell, le premier, pensa que la quinine peut, en faisant contracter l'utérus pendant les suites de couches, réaliser une prophylaxie de l'infection. (Nous rappelons, encore une fois, qu'il n'est pas dans notre plan d'étudier l'action chimiothérapique de la quinine dans l'infection, ni son action hypothermisante dans la fièvre puerpérale). Cordes a préconisé l'emploi systématique de la quinine en cas d'avortement incomplet pour assurer l'évacuation des débris : il n'aurait jamais eu, grâce à cette pratique, besoin de faire un curettage (ce qui semble un peu exagéré). Il y a, depuis Cordes, toute une littérature très touffue sur l'emploi de la quinine dans l'avortement qu'il s'agisse d'avortement sans infection ou d'avortement avec infection.

Action de la quinine sur le nourrisson. Burdel avait cru pouvoir conclure que la quinine peut rendre toxique le lait de la nourrice, ce qui fut démontré inexact par Runge et ce qui n'est plus admis.

Vu le Doyen :
BALTHAZARD

Vu le Président de Thèse
LAIGNEL-LAVASTINE

Vu et permis d'imprimer

Le recteur

de l'Académie de Paris

CHARLETY

